

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

L'ASSOCIATION ENTRE LE TROUBLE COMPORTEMENTAL EN
SOMMEIL PARADOXAL ET LA COGNITION DANS LA MALADIE DE
PARKINSON : ÉTUDE DU PROFIL COGNITIF DES PATIENTS

ESSAI
PRÉSENTÉ
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DU DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR
NATALIA JOZWIAK

JUILLET 2017

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cette thèse se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.01-2006). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

Je voudrais adresser mes remerciements à tous ceux qui m'ont supporté dans ce parcours qu'a été le doctorat.

Merci à mon directeur Jean-François de m'avoir donné l'opportunité de réaliser mes travaux de recherche au sein de son équipe, et de m'avoir guidé dans mon travail. J'ai énormément appris au courant des dernières années!

À Jean Paquet, pour l'aide qu'il m'a donnée avec les analyses statistiques.

Merci à Isabelle Rouleau et à François Richer d'avoir siégé sur le comité du jury et d'avoir pris le temps de lire mon essai. Merci également pour vos commentaires et réflexions.

À mes amies, qui, je pense, n'ont pas toujours compris les détails des travaux que je faisais, mais qui m'encourageaient malgré tout! À Marie-Ève, celle qui s'est auto-proclamée ma codirectrice d'essai. Merci d'avoir rendu mon parcours doctoral encore plus amusant, et de m'avoir appuyé, écouté et encouragé durant ces quatre dernières années.

Merci à Denis Deschênes, d'avoir pris le temps de lire et reviser mon essai, malgré son horaire chargé!

Merci à mon amoureux, Érik, pour ta curiosité envers la neuropsychologie, tout le soutien, l'écoute et le réconfort que tu m'as donné depuis le début de mes études doctorales. Tu as passé avec moi à travers tous les hauts et les bas de ma formation, et j'y suis finalement arrivée. Une nouvelle étape commence maintenant! Je te suis reconnaissante d'avoir été à mes côtés, et ce, depuis le début. Je t'aime.

Finalement, merci à ma mère, Hanna, de m'avoir transmis les valeurs de l'éducation, l'importance de la connaissance et du savoir, d'avoir cru en moi depuis toujours, et de m'avoir supporté dans mes études! Merci pour ton amour inconditionnel. Merci pour tout! Je t'aime.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	ii
LISTES DES TABLEAUX.....	vi
LISTES DES FIGURES	vii
LISTES DES ABRÉVIATIONS.....	viii
RÉSUMÉ	x
INTRODUCTION	1
CHAPITRE I	
CADRE THÉORIQUE	
1.1 La maladie de Parkinson, son diagnostic et sa pathophysiologie	4
1.2 La maladie de Parkinson et la cognition.....	5
1.3 La maladie de Parkinson et le sommeil	8
1.4 Le trouble comportemental en sommeil paradoxal dans la maladie de Parkinson	10
1.5 Le trouble comportemental en sommeil paradoxal dans la maladie de Parkinson et son association avec le déclin cognitif	12
1.6 Objectifs et hypothèses de recherche.....	15
CHAPITRE II	
ARTICLE I	
2.1 Abstract.....	20
2.2 Introduction.....	21
2.3 Methods.	22
2.4 Results.....	26
2.5 Discussion.....	30
CHAPITRE III	
DISCUSSION GÉNÉRALE	56
CHAPITRE IV	
CONCLUSION.....	77

ANNEXE A	
CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE LA MALADIE DE PARKINSON	
SELON LA <i>MOVEMENT DISORDER SOCIETY</i>	78
ANNEXE B	
CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DU TROUBLE COGNITIF LÉGER	
DANS LA MALADIE DE PARKINSON.....	81
ANNEXE C	
CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DU TROUBLE COMPORTEMENTAL	
EN SOMMEIL PARADOXAL SELON L'INTERNATIONAL	
CLASSIFICATION OF SLEEP DISORDERS-2 ND EDITION.....	83
BIBLIOGRAPHIE	84

LISTE DES TABLEAUX

Tableau

2.1	Demographic, clinical, and mood characteristics: combined PD cohorts and controls.....	46
2.2	Cognitive performance: all PD cohorts and controls.....	47
2.3	Correlations between cognitive measures and REM sleep EMG features in all PD patients	48
2.4	Mild cognitive impairment diagnosis frequency in PD patients	49

Tableau supplémentaire

2.1	Cognitive testing, variables, and normative data.....	50
2.2	Demographic, clinical, and mood characteristics: original and replication PD cohorts	52
2.3	Cognitive performance in PD-RBD patients according to gender	53
2.4	Cognitive performance in PD-RBD patients according to RBD onset	54

LISTE DES FIGURES

Figure

2.1	Percentage of patients with impaired performance on neuropsychological tests.....	55
-----	---	----

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMS	Atrophie multisystémique
BAI	Beck Anxiety Inventory
BDI-II	Beck Depression Inventory-2 nd edition
CFQ	Cognitive Failure Questionnaire
DCL	Démence à corps de Lewy
DCS	Déclin cognitif subjectif
EEG	Electroencéphalographie
EMG	Electromyographie
ESS	Epworth Sleepiness Scale
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ISI	Insomnia Severity Index
MCI	Mild cognitive impairment
MDS	Movement Disorder Society
MMSE	Mini-Mental State Examination
MP	Maladie de Parkinson
PD	Parkinson's disease
PSG	Polysomnographie
RAVLT	Rey Auditory-Verbal Learning Test
RBD	Rapid eye movement sleep behavior disorder
REM	Rapid eye movement
SCD	Subjective cognitive decline
SNM	Symptômes non moteurs
SP	Sommeil paradoxal
TCL	Trouble cognitif léger
TCSP	Trouble comportemental en sommeil paradoxal

TEMP	Tomographie par émission monophotonique
TEP	Tomographie par émission de positons
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale

RÉSUMÉ

Le trouble comportemental en sommeil paradoxal (TCSP) est une parasomnie affectant de 33 à 46% des patients atteints de la maladie de Parkinson (MP). L'existence d'un profil cognitif distinct avec des atteintes cognitives spécifiques chez les patients avec la MP qui ont également un TCSP demeure controversée. Plusieurs limites méthodologiques des études antérieures pourraient expliquer les résultats divergents. L'objectif général de cette recherche était d'investiguer le lien entre le TCSP et la cognition dans la MP. Les objectifs spécifiques consistaient à (1) documenter la nature des atteintes cognitives chez les patients avec une MP selon la présence ou non d'un TCSP, et (2) investiguer la fréquence du trouble cognitif léger (TCL) et du déclin cognitif subjectif (DCS) chez cette même population. Un total de 162 participants, incluant 53 patients avec une MP et un TCSP concomitant, 40 patients avec une MP sans TCSP et 69 sujets sains ont eu une nuit en laboratoire du sommeil, un examen neurologique et une évaluation neuropsychologique exhaustive. Nous avons évalué les domaines cognitifs suivants : l'attention, les fonctions exécutives, l'apprentissage en mémoire épisodique verbale et non-verbale, les capacités visuospatiales et le langage. Nous avons utilisé les nouveaux critères diagnostiques suggérés par la *Movement Disorder Society* pour le trouble cognitif léger. Les résultats ont montré que les patients avec une MP avec un TCSP concomitant avaient des performances plus faibles dans plusieurs domaines cognitifs, comparativement aux patients avec une MP sans TCSP et aux sujets sains. Les patients avec une MP sans TCSP avaient des performances aux tests cognitifs similaires aux sujets sains. De plus, la fréquence du TCL était près de trois fois plus élevée chez les patients avec une MP et un TCSP concomitant comparativement aux patients avec la MP sans TCSP (66% vs. 23%). Par ailleurs, la proportion de patients avec un DCS était significativement plus élevée chez les patients avec un TCSP (89% vs. 58%). Dans l'ensemble, nos résultats montrent que le TCSP dans la MP est associé à un profil cognitif plus altéré. Notre étude suggère une neurodégénérescence plus sévère et étendue chez les patients avec une MP et un TCSP. Ce sous-groupe de patients et leurs proches devraient recevoir une attention médicale particulière, afin de mieux détecter et surveiller l'évolution des déficits cognitifs. De plus, les interventions visant à prévenir ou ralentir le déclin cognitif devraient cibler ce sous-groupe de patients avec la MP.

Mots-clés : Maladie de Parkinson; Trouble comportemental en sommeil paradoxal; Trouble cognitif léger; Neuropsychologie; Cognition

INTRODUCTION

La maladie de Parkinson (MP) est une condition neurodégénérative traditionnellement reconnue pour ses symptômes moteurs. Toutefois, plusieurs symptômes non moteurs (SNM) y sont également associés. De nombreuses évidences suggèrent que certains SNM précèdent la survenue des symptômes moteurs utilisés pour le diagnostic clinique de la MP (Claassen et al., 2010; Stern et al., 2012; Erro et al., 2012). Les SNM de la MP sont variés et touchent entre autres la cognition [la présence d'un déclin cognitif subjectif (DCS ou *subjective cognitive decline* en anglais) (Hong et al., 2014), d'un trouble cognitif léger (TCL ou *mild cognitive impairment* en anglais) ou d'une démence], le sommeil [insomnie, somnolence diurne excessive et trouble comportemental en sommeil paradoxal (TCSP ou *rapid eye movement sleep behavior disorder* en anglais)] (Gagnon et al., 2008; Kurtis et al., 2013), ainsi que l'humeur (dépression et anxiété) (Kurtis et al., 2013; Khedr et al., 2013). Les travaux en cours dans la MP tentent de déterminer les relations qui existent entre les différents SNM, dont le lien entre le déclin cognitif et le TCSP.

Bien que le déclin cognitif soit un phénomène associé au vieillissement normal, il est plus sévère chez les patients avec une MP que dans la population normale. Le DCS, qui se caractérise par la perception d'un déclin de la performance cognitive dans la vie quotidienne, en l'absence d'atteintes cognitives objectivées par l'évaluation neuropsychologique, est un facteur de risque du TCL, et sa prévalence serait également plus élevée chez les patients avec la MP (Molinuevo et al., 2017; Hong et al., 2014). De plus, les troubles du sommeil sont fréquents dans la MP, et de plus en plus d'évidences suggèrent une relation entre les perturbations du

sommeil et l'atteinte des fonctions cognitives dans la MP (Goldman et al., 2013; Gagnon et al., 2015). Par exemple, certaines études indiquent que la présence d'un TCSP, une parasomnie caractérisée par une perte d'atonie musculaire et la survenue de comportements indésirables durant le sommeil paradoxal (SP), serait un facteur de risque du déclin cognitif dans la MP (Sinforiani et al., 2006, 2008; Gagnon et al., 2009; Postuma et al., 2012b; Marques et al., 2010; Naismith et al., 2011; Wang et al., 2010; Erro et al., 2012; Chahine et al., 2016; Zhang et al., 2016; Gong et al., 2014). Par contre, d'autres études ne confirment pas cette relation (Plomhause et al., 2013; Bugalho et al., 2011; Lavault et al., 2010; Yoritaka et al., 2009; Benninger et al., 2008; Lee et al., 2010; Sixel-Döring et al., 2014; Marion et al., 2008). Nous croyons que le manque de consensus à ce sujet serait dû à certaines limites méthodologiques des études précédentes, comme l'utilisation d'outils peu sensibles pour la détection d'un déclin cognitif dans la MP, l'absence d'un examen polysomnographique (PSG) pour confirmer le diagnostic du TCSP, l'absence d'un groupe contrôle composé de sujets sains et la petite taille des échantillons étudiés.

Nous proposons d'étudier la relation entre le TCSP et le déclin cognitif dans la MP auprès d'un échantillon relativement large de patients et de sujets contrôles sains. Nous utiliserons les critères diagnostiques du TCSP basés sur la PSG. De plus, une batterie neuropsychologique couvrant plusieurs domaines cognitifs sera utilisée afin d'établir un diagnostic de TCL selon les derniers critères proposés pour la MP (Litvan et al., 2012). De plus, nous étudierons de façon exploratoire le lien entre le TCSP et le DCS chez des patients avec la MP.

Dans la prochaine section, nous allons aborder la MP, sa pathophysiologie et les perturbations cognitives rapportées dans cette maladie. Ensuite, nous allons discuter de l'atteinte du sommeil dans la MP, incluant la présence du TCSP, et son

association avec la cognition. Suivant la recension des écrits, la problématique sera exposée, suivie des objectifs et des hypothèses du projet. Les aspects méthodologiques, incluant les participants, les méthodes de cueillette des données et les instruments, le devis de recherche, le plan d'analyse des données, ainsi que les résultats seront détaillés dans l'article publié le 22 juin 2017, dans la revue *SLEEP*. Finalement, une discussion générale mettra en perspective nos résultats, ainsi que ses implications en cliniques et en recherche. Bien qu'il soit parfois difficile de reconnaître les SNM associées à la MP, tels que le TCSP et le déclin cognitif, il nous semble important de mieux les étudier, étant donné qu'ils touchent une large proportion des patients avec la MP, et qu'ils ont des impacts majeurs sur la qualité de vie des personnes atteintes ainsi que de leur entourage. Notre étude va également permettre de confirmer s'il existe ou non un profil cognitif différent et distinct chez les patients avec la MP en fonction de la présence ou de l'absence d'un TCSP.

CHAPITRE I

CADRE THÉORIQUE

1.1 La maladie de Parkinson, son diagnostic et sa pathophysiologie

La MP est la seconde maladie neurodégénérative la plus commune après la maladie d'Alzheimer, affectant environ 1% de la population âgée de 65 ans et plus (Tysnes & Storstein, 2017). Elle se caractérise entre autres par des symptômes moteurs tels que la bradykinésie (ou ralentissement moteur), une rigidité musculaire, un tremblement au repos et une instabilité posturale (Royal College of Physicians of London, 2006). Selon les plus récents critères diagnostiques cliniques de la MP élaborés par la *Movement Disorder Society* (MDS-PD), un diagnostic de parkinsonisme doit tout d'abord être établi, et ce, sur la base des critères suivants : une bradykinésie en combinaison d'une rigidité musculaire et/ou un tremblement au repos (Postuma et al., 2015). Suite au diagnostic d'un parkinsonisme, la MDS-PD suggère trois catégories de critères diagnostiques afin de distinguer la MP des autres syndromes parkinsoniens, soit : (1) des critères d'exclusion absolue, (2) des "red flags", et (3) des critères qui supportent le diagnostic d'une MP. Deux niveaux de diagnostic sont ensuite proposés : une MP cliniquement établie ou une MP cliniquement probable (voir tableau 1, Annexe A).

La MP est une synucléinopathie qui se traduit par une accumulation anormale d'agrégats de la protéine alpha-synucléine, causant des corps de Lewy. Cette accumulation forme des fibrilles pathogènes au niveau de la substance noire, des noyaux limbiques, des noyaux du tronc cérébral, ainsi que dans certaines régions

néocorticales, menant à une dégénérescence neuronale (Braak et al., 2004; Lado, 2005). La dégénérescence neuronale affecte directement plusieurs systèmes de neurotransmetteurs, principalement la dopamine, mais également l'acétylcholine, la noradrénaline et la sérotonine (Kehagia et al., 2010).

Selon le modèle de Braak et collaborateurs (2003), la progression de la MP aurait six stades. La dégénérescence débiterait dans les structures de la partie inférieure du tronc cérébral, plus spécifiquement au niveau du noyau moteur dorsal du nerf vague et du bulbe olfactif (stade 1), progressant de façon rostrale vers le bulbe rachidien et le tegmentum pontique, où des régions dépendantes de la transmission noradrénergique (locus coeruleus), sérotoninergique (les noyaux du raphé inférieur) et cholinergique (formation réticulée magnocellulaire) sont atteintes (stade 2). La dégénérescence progresse ensuite vers le mésencéphale basal et le prosencéphale basal (stades 3 et 4), affectant l'amygdale, le noyau basal de Meynert et la substance noire, et éventuellement le néocortex (stades 5 et 6). Les stades 1 et 2 sont donc considérés comme des « phases précoces » de la maladie, car les signes moteurs nécessaires au diagnostic de la MP ne sont pas encore apparents (ils apparaissent au stade 3, lors de la neurodégénérescence de la substance noire). Ces symptômes moteurs seraient donc précédés par l'apparition de plusieurs symptômes non-moteurs (ex. dysautonomie, perte de l'olfaction, troubles du sommeil) liés à la neurodégénérescence du tronc cérébral et du bulbe olfactif (stades 1 et 2).

1.2 La maladie de Parkinson et la cognition

En plus des atteintes motrices, on observe également dans la MP de nombreux SNM, tels que des troubles gastro-intestinaux et autonomiques, des perturbations du

sommeil, des hallucinations, des troubles de l'humeur et des déficits au niveau des fonctions cognitives, incluant le TCL et la démence (Guo et al., 2013; Khedr et al., 2013; Weintraub & Stern, 2005; Broeders et al., 2013). Les fonctions cognitives les plus souvent déficitaires dans la MP sont l'attention, la mémoire épisodique, les fonctions exécutives et les habilités visuospatiales (Dubois et al., 2007; Aarsland et al. 2011; Erro et al., 2012). Bien souvent, les déficits au niveau des fonctions cognitives sont assez importants pour satisfaire les critères du TCL, qui est un stade intermédiaire entre le déclin cognitif normal associé à l'âge et la démence. Le TCL implique une atteinte des fonctions cognitives qui est supérieure aux changements normaux liés à l'âge et à l'éducation, mais qui, contrairement à la démence, n'affecte pas de façon majeure le fonctionnement social et professionnel, et les activités de la vie quotidienne (Goldman et al., 2013; Litvan et al., 2012).

Récemment, de nouveaux critères du TCL dans la MP ont été proposés par la *Task Force* de la *Movement Disorder Society* (MDS) (voir tableau 2, Annexe B) (Litvan et al., 2012). Entre 11 et 38% des patients avec une MP ont un TCL (Litvan et al., 2011-2012; Erro et al., 2012; Broeders et al., 2013; Gagnon et al., 2009). Dans la MP, le TCL est un facteur de risque d'un déclin cognitif plus sévère, ainsi que du développement d'une démence (Litvan et al., 2012). Dans une étude qui mesurait l'évolution du TCL dans la MP, 35% des patients MP (n = 123) avaient un TCL au temps de base. Trois ans plus tard, c'est 53% des patients avec une MP (n = 93) qui avaient un TCL. Sur un suivi de 5 ans (n = 59), 34% des patients avec une MP qui avaient un TCL au temps de base ont développé une démence (Broeders et al., 2013). D'autres études transversales ont suggéré une prévalence d'environ 30% de démence dans la MP (Aarsland & Kurz, 2010; Riedel et al., 2010; Anang et al., 2014). Par ailleurs, des études longitudinales suggèrent qu'entre 75 à 80% des patients avec la MP vont développer une démence sur une période de 15-20 ans

(Hely et al., 2008; Aarsland & Kurz, 2010). En somme, le déclin cognitif touche une large proportion des patients avec la MP.

Le DCS se caractérise par une plainte liée à une diminution du fonctionnement cognitif en l'absence d'une atteinte objectivée par une évaluation cognitive (Molinuevo et al., 2017). Le DCS serait un facteur de risque du déclin cognitif (TCL et démence) dans la population générale (Molinuevo et al., 2017). Dans la MP, très peu d'études ont porté sur le DCS. Une étude longitudinale a montré que sur une période de 2 ans, 44% (n = 25) des patients avec la MP ayant une cognition normale et rapportant un DCS ont développé un TCL, comparativement à 9.5% (n = 21) des patients avec une MP ayant une cognition normale et ne rapportant pas de DCS (Hong et al., 2014).

L'atteinte de multiples systèmes neurochimiques et neuroanatomiques mentionnés précédemment serait associée aux atteintes cognitives rapportées dans la MP. En effet, deux types distincts de profils cognitifs ont été décrits dans la MP (Williams-Gray et al., 2009). Le premier profil serait associé à des déficits attentionnels et exécutifs, reflétant un dysfonctionnement du système dopaminergique (Gratwicke et al., 2015). Le deuxième profil serait plutôt lié à des déficits cognitifs mnésiques et visuospatiales impliquant les régions cortico-postérieures, reflétant un dysfonctionnement du système cholinergique. Ainsi, des atteintes des réseaux dopaminergiques mésocorticaux (aire tegmentale ventrale) et striato-frontaux (substance noire), de même que des perturbations des régions frontales comme telles, seraient liés aux atteintes exécutives, plus précisément de la flexibilité mentale (Gratwicke et al., 2015). Par ailleurs, les réseaux cholinergiques (noyau basal de Meynert et noyaux tegmentaires pédonculopontins et latérodorsaux) seraient impliqués dans les déficits de natures mnésiques et visuospatiales

(Gratwicke et al., 2015). De plus, des dysfonctions des réseaux cholinergiques et noradrénergiques (locus coeruleus) seraient aussi associées aux déficits attentionnels, plus spécifiquement au niveau de l'orientation et du contrôle exécutif de l'attention (Gratwicke et al., 2015). De ce fait, les patients atteints de la MP présentent des profils cognitifs hétérogènes, même à un stade précoce de la maladie. De plus près de 15% des patients atteints peuvent présenter les deux types de déficits cognitifs (Williams-Gray et al., 2009). Par ailleurs, l'incidence de la démence chez les patients atteints de la MP serait associée à des déficits cortico-postérieurs, alors que les déficits fronto-striataux ne le seraient pas, suggérant que les déficits cortico-postérieurs sont associés à un déclin cognitif plus rapide dans la MP (Williams-Gray et al., 2009).

Plusieurs études en neuroimagerie utilisant la résonance magnétique (IRM) et la tomographie par émission de positons (TEP) ont montré chez les patients avec une MP ayant un TCL des anomalies anatomiques et métaboliques dans les régions postérieures (pariétales et occipitales), préfrontales et hippocampiques pouvant expliquer les déficits neuropsychologiques chez les patients avec la MP (Pappata et al. 2011; Weintraub et al. 2011). Par ailleurs, d'autres résultats en TEP suggèrent une réduction de récepteurs cholinergiques nicotiniques au niveau du mésencéphale, du pont et du cervelet chez les patients avec une MP ayant également un TCL (Meyer et al., 2009).

1.3 La maladie de Parkinson et le sommeil

Le sommeil est un processus physiologique actif défini par un cycle « veille-sommeil », qui alterne entre l'état de sommeil et l'état d'éveil. Le sommeil possède

sa propre architecture qui est composée des cinq stades de sommeil, allant du sommeil lent léger (stades 1 et 2) au sommeil lent profond (stades 3 et 4) en plus du sommeil paradoxal (SP) (stade 5) (Rama, 2014).

Le SP occupe environ 25% du temps total de sommeil et représente l'état de conscience durant lequel se produit la majorité des rêves les plus intenses, bizarres et chargés émotionnellement. Le SP se caractérise également par divers traits physiologiques tels que : 1) des mouvements oculaires rapides (appelé *REM* en anglais, pour *rapid eye movement*); 2) une activité cérébrale désynchronisée (rapide et de faible amplitude) rapportée par l'électroencéphalogramme (EEG) similaire à celles observées durant le stade 1 de sommeil ou l'état d'éveil; 3) une respiration irrégulière et un rythme cardiaque plus élevé; et 4) une atonie musculaire qui entraîne une paralysie de la majorité des muscles du corps (National Sleep Foundation, 2006; Das & Bae, 2014).

L'architecture du sommeil change avec le vieillissement. Avec l'âge, il y a davantage d'interruptions du sommeil ainsi qu'une réduction du sommeil en ondes lentes (stade 3 et 4 – sommeil profond) affectant la qualité et l'efficacité du sommeil. Il y a également plus de périodes d'éveil et de temps passé en stade 1 (sommeil léger) (Gagnon et al., 2008). Bien que le stade 2 du sommeil ne subisse pas beaucoup de changement avec le vieillissement, l'amplitude des complexes K diminue, ainsi que la fréquence des fuseaux de sommeil (deux signes EEG associés au stade 2). Toutefois, le pourcentage de SP demeure relativement le même durant le vieillissement, avec une légère réduction (2-3%) (National Sleep Foundation, 2006; Gagnon et al., 2008).

Le vieillissement est également associé à une hausse des troubles du sommeil. Les troubles du sommeil les plus communs chez la population vieillissante sont l'insomnie (9-38%); les troubles respiratoires liés au sommeil tel que l'apnée obstructive du sommeil (33% chez la population âgée entre 70-80 ans, et 40% chez les personnes de 80 ans et plus); le syndrome des jambes sans repos (27% chez la population âgée de 65 ans et plus) ainsi que les mouvements périodiques des jambes durant le sommeil (présent chez 80% des patients avec un syndrome des jambes sans repos) (Gagnon et al., 2008). Tous ces changements liés à l'architecture du sommeil et au vieillissement augmenteraient le risque de développer des troubles du sommeil, et par conséquent de développer des troubles cognitifs (Fogel et al., 2012; Harand et al., 2012; Goldman et al., 2013).

Le sommeil est une composante importante dans la MP, car divers troubles du sommeil et perturbations de l'architecture du sommeil font partie des SNM de la MP. Les troubles de sommeil les plus communs dans la MP sont l'insomnie (chez plus de 50% des patients avec une MP); les troubles respiratoires liés au sommeil (chez 45% des patients avec une MP), la somnolence diurne excessive (chez 20-40% des patients avec une MP) et le TCSP (Gagnon et al., 2008).

1.4 Le trouble comportemental en sommeil paradoxal dans la maladie de Parkinson

Le TCSP est une parasomnie durant laquelle une activité motrice anormale et indésirable survient au cours du SP. Le TCSP est caractérisé par une perte de l'atonie musculaire durant le SP, observé à l'EMG, qui mène les patients à « mettre en action leurs rêves » (voir tableau 3, Annexe C, pour les critères diagnostiques du *l'International classification of sleep Disorders – second edition* (American

Academy of Sleep Medicine, 2005). En effet, le début et le maintien de l'atonie musculaire en SP impliquent une inhibition du tonus musculaire soutenue (activité tonique), ainsi que l'inhibition de mouvements musculaires intermittents (activité phasique) (Iranzo et al., 2009). L'enregistrement PSG augmente la sensibilité du diagnostic du TCSP, car il détecte des aspects physiologiques durant le sommeil étant souvent omis par une évaluation par questionnaire. La présence d'une activité musculaire tonique au niveau du menton (enregistré par l'EMG) sur plus de 30% du temps total du SP, et d'une activité phasique sur plus de 15% du temps total du SP, a été établie comme critère caractérisant l'activité musculaire excessive liée au TCSP dans la MP (Montplaisir et al., 2010). De plus, le consensus actuel suggère que la confirmation d'un diagnostic de TCSP via un PSG est nécessaire, car « mettre en action les rêves » peut être un symptôme de diverses autres parasomnies (Boeve, 2010).

Le TCSP peut être idiopathique (TCSPi), c'est-à-dire sans cause connue, mais il est souvent associé à des troubles neurodégénératifs tels que la démence à corps de Lewy (DCL), l'atrophie multisystémique (AMS) et la MP. De plus, le TCSP est maintenant reconnu comme un facteur de risque majeur des maladies neurodégénératives, principalement les synucléinopathies (DCL, AMS et MP), puisqu'ils partagent plusieurs structures anatomiques et systèmes neurochimiques qui seraient perturbés (Postuma et al., 2012a, 2015; Claassen et al., 2010; Peever et al., 2014). En effet, les structures impliquées dans le maintien de l'inhibition de l'activité EMG tonique et phasique durant le SP se situent au niveau du tronc cérébral, plus précisément dans le bulbe rachidien ventromédian et l'aire tegmentale mésopontine dorsale (Iranzo et al., 2009). Il a également été démontré que des dysfonctions des systèmes GABAergiques – au niveau des neurones moteurs de la formation réticulaire ventrale – et des systèmes glutaminergiques – au niveau du noyau tegmental sublatérodorsal – seraient impliquées dans la perte de

l'atonie musculaire durant le SP (Luppi et al., 2013). Des résultats inconsistants suggèrent également des dysfonctions du système dopaminergique nigrostrié dans le TCSP (Iranzo et al., 2009; Peever et al., 2014). Ces atteintes communes expliqueraient l'association étroite entre le TCSP et les synucleinopathies.

Plusieurs marqueurs des synucléinopathies ont été identifiés dans le TCSPi, tels que des dysfonctions anatomiques et fonctionnelles au niveau de la substance noire, des troubles de l'olfaction et de la discrimination des couleurs, une dysautonomie, ainsi que des troubles moteurs et cognitifs (Postuma et al., 2012a). En effet, une baisse de la performance sur des tâches d'attention, de fonctions exécutives, de mémoire épisodique et d'habiletés visuospatiales, ainsi qu'une proportion très élevée de TCL (50%) a été rapportée dans le TCSPi (Gagnon et al., 2009, 2012).

1.5 Le trouble comportemental en sommeil paradoxal dans la maladie de Parkinson et son association avec le déclin cognitif

Le TCSP est fréquent dans la MP. Lorsque la PSG est utilisée pour le diagnostic, de 33 à 46% des patients avec une MP ont un TCSP (Gagnon et al., 2002; Sixel-Döring et al., 2011). Une pathophysiologie commune à la MP et au TCSP impliquant les structures du tronc cérébral (locus coeruleus, noyaux tegmentaires pédonculopontins et latérodorsaux, noyau raphé et la substance noire) expliquerait cette forte association (Boeve et al., 2007). Par ailleurs, lorsque le TCSP est comorbide avec une MP, il est caractérisé par des anomalies plus sévères des fonctions autonomiques (Postuma et al., 2011; Yoritaka et al., 2009), de la motricité (Postuma et al., 2011; Romenets et al., 2012) et de la cognition (Vendette et al., 2007; Erro et al., 2012; Chahine et al., 2016). Les patients avec une MP et un TCSP

concomitant présentent également des changements anatomiques et fonctionnels plus sévères que les patients avec une MP sans TCSP. En effet, plusieurs études utilisant l'EEG quantifié à l'éveil, les potentiels évoqués, l'IRM et la TEP ont montré des dysfonctions cérébrales plus importantes dans la MP associée au TCSP, telles qu'une réduction du volume de la matière blanche et de la matière grise au niveau des lobes pariétaux et temporaux (Ford et al., 2013), un ralentissement de l'EEG à l'éveil (Gagnon et al., 2004), et une amplitude anormale de l'onde visuelle P2 (Gaudreault et al., 2013). Une récente étude a également montré une réduction du volume au niveau du tegmentum pontomésencéphalique, de la formation réticulaire médullaire, de l'hypothalamus, du thalamus, du putamen, de l'amygdale et du cortex cingulaire antérieur chez les patients avec une MP et un TCSP concomitant (Boucetta et al., 2016). Par ailleurs, Kotagal et ses collaborateurs (2012) ont montré que la présence du TCSP dans la MP est associée à une dégénérescence cholinergique progressive au niveau des régions néocorticale, limbique et thalamique. De plus, il est bien connu que la dégénérescence cholinergique, plus précisément au niveau du noyau basal de Meynert et des noyaux tegmentaires pédonculopontins, est associée à un risque plus élevé de démence dans la MP (Müller et al., 2013; Yarnall et al., 2011), suggérant un mécanisme cholinergique commun entre le TCSP et le risque plus élevé de démence dans la MP. Par ailleurs, les patients avec une MP sans TCSP concomitant présentent souvent un profil similaire à celui des patients sains, outre pour la présence de symptômes moteurs (Postuma et al., 2011; Romenets et al., 2012; Gagnon et al., 2004). La présence d'un TCSP dans la MP serait donc le signe d'une neurodégénérescence plus sévère et étendue associée à un pronostic plus défavorable.

En ce qui concerne plus spécifiquement la cognition, les patients avec une MP et un TCSP concomitant ont une performance plus faible aux tests mesurant les habiletés

visuospatiales, l'attention, les fonctions exécutives et la mémoire épisodique (Naismith et al., 2011; Gagnon et al., 2009; Erro et al., 2012; Marques et al., 2010; Vendette et al. 2007; Chahine et al., 2016). De plus, le risque d'avoir un TCL augmente significativement chez les patients avec une MP et un TCSP concomitant (Gagnon et al., 2009; Broeders et al., 2013), de même que le risque de développer une démence (Postuma et al., 2012b; Nomura et al., 2013; Anang et al., 2014, 2017). En effet, dans une étude réalisée sur un petit échantillon de sujets, Gagnon et collaborateurs (2009) ont montré que plus de 70% des patients avec une MP et un TCSP concomitant ont un TCL, comparativement à 11% des patients avec une MP sans TCSP et 8% des sujets contrôles sains. De plus, parmi tous les patients avec une MP et un TCSP concomitant à l'évaluation de base ($n = 47$), 43% d'entre eux ont développé une démence sur une période de 4 ans, comparativement à 3% des patients avec une MP sans TCSP ($n = 33$) (Anang et al., 2014).

Toutefois, il existe un manque de consensus dans la littérature sur la relation entre la MP, le TCSP et le déclin cognitif. En plus des études précédentes, d'autres travaux ont rapporté une association positive entre le TCSP et le déclin cognitif dans la MP (Sinforiani et al., 2006, 2008; Gagnon et al., 2009; Postuma et al., 2012b; Marques et al., 2010; Naismith et al., 2011; Wang et al., 2010; Erro et al., 2012; Chahine et al., 2016; Zhang et al., 2016; Gong et al., 2014). Par contre, d'autres études ne montrent pas de différence sur le plan cognitif en ce qui a trait à la présence d'un TCSP dans la MP (Plomhause et al., 2013; Bugalho et al., 2011; Lavault et al., 2010; Yoritaka et al., 2009; Benninger et al., 2008; Lee et al., 2010; Sixel-Döring et al., 2014). Cette divergence pourrait être due à des différences méthodologiques qui sont également des limites significatives de ces études. Premièrement, plusieurs études ont utilisé le *Mini-Mental State Examination* (MMSE) afin de mesurer le fonctionnement cognitif, alors que ce test n'est pas sensible aux perturbations cognitives dans la MP (Villeneuve et al., 2011). En effet,

la majorité des études qui n'ont pas trouvé d'associations entre le TCSP et des déficits des fonctions cognitives dans la MP (Lavault et al., 2010; Yoritaka et al., 2009; Lee et al., 2008; Bugalho et al., 2011) utilisaient uniquement le MMSE comme mesure de la cognition. Deuxièmement, les critères diagnostiques du TCSP variaient selon les études. En effet, dans plusieurs études, le diagnostic du TCSP a été réalisé à l'aide de l'entrevue clinique seulement, alors que cette dernière est souvent peu sensible dans la détection d'un TCSP dans la MP (Gagnon et al., 2002), donnant place à un plus grand nombre de faux négatifs, et réduisant les différences potentielles entre les groupes (Lavault et al., 2010; Yoritaka et al., 2009; Lee et al., 2008; Bugalho et al., 2011). De plus, parmi les études qui ont identifié le TCSP avec la PSG, on remarque souvent un échantillon restreint de participants, affectant la puissance statistique et la validité de leurs résultats (Marques et al., 2010; Gagnon et al., 2009; Vendette et al., 2007). Finalement, l'absence d'un groupe contrôle avec des sujets sains est fréquente, ce qui limite l'interprétation des résultats (Bugalho et al., 2011; Yoritaka et al., 2009; Marion et al., 2008; Plomhause et al., 2013). Ainsi, nous proposons d'étudier le profil cognitif en lien avec le TCSP confirmé par la PSG dans une cohorte relativement importante d'individus avec la MP et de sujets contrôles sains. Trois cohortes seront étudiées : celle de Gagnon et al. 2009 (originale), une nouvelle cohorte (réplication) et une cohorte combinant ces deux dernières (combinée).

1.6 Objectifs et hypothèses de recherche

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer le lien entre le TCSP et le déclin cognitif dans la MP. Les objectifs spécifiques de cette étude sont :

1. Comparer les performances cognitives des patients avec une MP qui ont un TCSP concomitant (MP-TCSP) à celles des patients avec une MP sans TCSP (MP-nTCSP) au sein de trois cohortes (originale, réplication et combinée);
2. Comparer les performances cognitives des patients avec une MP-TCSP et celles de patients avec une MP-nTCSP (cohorte combinée) et à celles de sujets sains;
3. Déterminer la fréquence du TCL chez les patients avec une MP-TCSP comparativement aux patients MP-nTCSP (cohorte combinée);
4. Déterminer la fréquence du DCS chez les patients avec une MP-TCSP comparativement aux patients MP-nTCSP qui n'ont pas un TCL (cohorte combinée);
5. Déterminer la relation entre le pourcentage d'activités EMG toniques et phasiques en SP, et les performances cognitives chez les patients avec la MP (cohorte combinée).

Les prédictions à valider par cette étude sont :

1. Les patients avec une MP-TCSP auront des performances cognitives inférieures comparativement aux patients avec une MP-nTCSP, dans les trois cohortes;
2. Dans la cohorte combinée, les patients avec une MP-TCSP auront des performances cognitives inférieures au MP-nTCSP et au sujetc sains, alors que les patients avec une MP-nTCSP auront des performances cognitives similaires comparativement aux sujets sains;

3. Dans la cohorte combinée, les patients avec une MP-TCSP auront une fréquence plus élevée de TCL comparativement aux patients avec une MP-nTCSP;
4. Dans la cohorte combinée, les patients avec une MP-TCSP sans trouble cognitif auront une proportion plus élevée de DCS comparativement aux patients avec une MP-nTCSP sans trouble cognitif;
5. Dans la cohorte combinée de patients avec une MP, une performance plus faible aux tests cognitifs sera associée à un pourcentage plus élevé d'activités EMG toniques et phasiques en SP.

CHAPITRE II

ARTICLE I. REM SLEEP BEHAVIOR DISORDER AND COGNITIVE IMPAIRMENT IN PARKINSON'S DISEASE

REM sleep behavior disorder and cognitive impairment in Parkinson's disease

Natalia Jozwiak, MSc,^{1,2} Ronald B. Postuma, MD, MSc,^{2,3} Jacques Montplaisir,
MD, MSc,^{1,4} Véronique Latreille, BSc,^{1,5} Michel Panisset, MD,⁶ Sylvain
Chouinard, MD,⁶ Pierre-Alexandre Bourgeois, BSc^{1,2} and Jean-François Gagnon,
PhD,^{1,2*}

¹Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, Montreal, QC,
Canada

²Centre for Advanced Research in Sleep Medicine,
Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montreal, QC, Canada

³Department of Neurology, Montreal General Hospital, Montreal, QC, Canada

⁴Department of Psychiatry, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

⁵Department of Psychology, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

⁶Unité des troubles du mouvement André Barbeau, Centre Hospitalier de
l'Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

(Title: 66 characters; Abstract: 240 words; Text: 3 876 words; References: 58;
Tables: 4;

Figure: 1; Supplementary data: 4 Tables)

Running head: Cognition in PD with RBD

***Corresponding author's contact information :**

Dr. Jean-François Gagnon

Département de psychologie
Université du Québec à Montréal
C.P. 8888 succ. Centre-ville,
Montréal (Québec), Canada
H3C 3P8

Email : gagnon.jean-francois.2@uqam.ca

Financial Disclosures: RB Postuma received personal compensation for travel and speaker fees from Biotie, Biospective, Boehringer, Roche, Novartis Canada and Teva Neurosciences, and is funded by grants from the *Fonds de Recherche du Québec – Santé*, the Parkinson Society of Canada, the Webster Foundation, and by the Canadian Institutes of Health Research. J Montplaisir receives research support from GlaxoSmithKline, Merck Pharma, and the Canadian Institutes of Health Research. He holds a Canada Research Chair in Sleep Medicine. M. Panisset receives research support from the NIH, the Weston Brain Institute, and Medtronic. He serves on advisory boards for Allergan and Merz. S Chouinard receives research support from Abbvie. JF Gagnon receive research support from the Canadian Institutes of Health Research and the *Fonds de Recherche du Québec – Santé*. He holds a Canada Research Chair in Cognitive Decline in Pathological Aging. N Jozwiak, V Latreille, and PA Bourgouin have nothing to disclose.

ABSTRACT

Study Objectives: REM sleep behavior disorder (RBD) is a parasomnia affecting 33 to 46% of patients with Parkinson's disease (PD). The existence of a unique and specific impaired cognitive profile in PD patients with RBD is still controversial. We extensively assessed cognitive functions to identify whether RBD is associated with more severe cognitive deficits in nondemented patients with PD. **Methods:** One hundred and sixty-two participants, including 53 PD patients with RBD, 40 PD patients without RBD, and 69 healthy subjects, underwent polysomnography, a neurological evaluation, and an extensive neuropsychological exam to assess attention, executive functions, episodic learning and memory, visuospatial abilities, and language. **Results:** PD patients with RBD had poorer performance and clinical impairment in several cognitive domains compared to PD patients without RBD and controls. These two latter groups were similar on all cognitive measures. Mild cognitive impairment diagnosis frequency was almost threefold higher in PD patients with RBD compared to PD patients without RBD (66% vs. 23%, $p < 0.001$). Moreover, subjective cognitive decline was reported in 89% of PD patients with RBD compared to 58% of PD patients without RBD ($p = 0.024$). **Conclusions:** RBD in PD is associated with a more impaired cognitive profile and higher mild cognitive impairment diagnosis frequency, suggesting more severe and widespread neurodegeneration. This patient subgroup and their caregivers should receive targeted medical attention to better detect and monitor impairment and to enable the development of management interventions for cognitive decline and its consequences.

Key words: Parkinson's disease (PD); REM sleep behavior disorder (RBD); Neuropsychology; Cognition; Mild cognitive impairment (MCI).

Statement of Significance: This study shows that REM sleep behavior disorder is a major risk factor for poorer cognitive performance and mild cognitive impairment in Parkinson's disease (PD). Therefore, this subgroup of patients should be targeted in future clinical trials on the progression of cognitive decline in PD.

2.2 INTRODUCTION

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative condition characterized by motor and non-motor symptoms. Cognitive decline and sleep dysfunction are among the most common of these symptoms, with major consequences for patients as well as relatives and caregivers.¹ The main cognitive domains affected in PD are attention, executive functions, episodic learning and memory, and visuospatial abilities.^{2,3} Cross-sectional studies have reported a 30% prevalence of dementia in PD,²⁻⁵ while longitudinal studies have shown that 75 to 80% of PD patients may develop cognitive impairment within 15 to 20 years of disease onset.^{4,6} Clinical risk factors for dementia and cognitive decline that have been identified in PD include age, disease duration, mild cognitive impairment (MCI, or minimal cognitive impairment), subjective cognitive decline (SCD), REM sleep behavior disorder (RBD), and orthostatic hypotension.^{2,7,8}

RBD is a parasomnia characterized by loss of REM sleep muscle atonia, resulting in undesirable motor activity during REM sleep as people "act out their dreams." RBD prevalence in PD ranges from 33 to 46% when diagnosed with polysomnography (PSG).^{9,10} Although RBD is a risk factor for dementia in PD,^{7,11} there is a lack of consensus in the literature on the existence of a distinct cognitive profile in nondemented PD patients based on the presence of RBD.¹ Indeed, some studies have associated the presence of RBD in PD with more severe cognitive impairment and higher MCI frequency,¹²⁻¹⁹ whereas others have not.²⁰⁻²⁶ However, most of these studies have methodological limitations that could explain the divergent results, including the use of screening tests with poor sensitivity to measure cognition,^{17,18,21-23,25} absence of PSG to diagnose RBD,^{12,14,16,18,19,21-23,25} small sample size,^{13-15,18,20,24} absence of MCI diagnosis,^{12,15-18,20-26} or absence of a healthy control group to better interpret the results.^{12,14,16-18,20-25}

We previously reported neuropsychological findings in a small sample cohort of PD patients.¹³ In the present study, we used an extensive neuropsychological assessment to investigate cognition and PSG exams to confirm RBD in three PD cohorts (original, replication, and combined), and we included a healthy control group without cognitive impairment for comparison. We also investigated MCI diagnosis frequency in the combined PD cohort using the MCI diagnostic criteria proposed by the MDS Task Force.²⁷ Moreover, we performed additional analyses to determine the frequency of SCD in PD-RBD compared to PD-nRBD and to explore the association between cognition, gender, and RBD onset in PD patients with RBD.

2.3 METHODS

Participants

One hundred and eighty-six subjects participated in the study. PD patients were recruited at the Department of Neurology of the Montreal General Hospital and the *Unité des troubles du mouvement André Barbeau* of the *Centre Hospitalier de l'Université de Montréal* to participate in a study on sleep and cognition in PD. All PD patients but five (all idiopathic RBD patients seen in our sleep clinic who developed PD during the follow-up) were consecutive patients seen at their annual evaluation in a movement disorder clinic and were referred by a neurologist (RBP, SC, or MP) for this study regardless of the patient's sleep and cognitive complaints. Inclusion criteria for PD patients were: (1) a diagnosis of probable idiopathic PD confirmed by a neurologist specialized in movement disorders,²⁸ (2) age from 40 to 80 years, and (3) at least 6 years of schooling (completed elementary school). Exclusion criteria were: (1) parkinsonism of other cause than PD; (2) presence of dementia according to the neuropsychological assessment and neurological exam; (3) a major psychiatric disorder (including major depression, schizophrenia, bipolar

disorder) according to the criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR);²⁹ (4) a respiratory event index (apneas plus hypopneas) ≥ 20 ; (5) history of head injury, brain tumor, encephalitis, stroke, unstable hypertension, diabetes, or chronic obstructive pulmonary disease; and (6) abnormal EEG suggesting epilepsy. Dopaminergic medication was converted to levodopa dose equivalents. Details on medication are presented in Table 1. Control subjects without PD or cognitive impairment were recruited through a newspaper advertisement or by word of mouth and were subject to the same inclusion and exclusion criteria. The protocol was approved by a hospital–university ethics committee and participants gave their written informed consent to participate.

Procedure

All participants underwent one-night PSG recordings in the sleep laboratory. Sleep was recorded using a polygraph composed of two EEG electrodes: a central (C3/A2) and an occipital (O2/A1). A left and right electro-oculogram (EOG) were used to measure eye movements, and a submental EMG to measure muscle activity. Oral and nasal airflow and thoracic and abdominal movements were recorded and oximetry was performed to exclude sleep apnea and hypopnea syndrome. Sleep stages were recorded according to a method developed for RBD patients and described in detail elsewhere.³⁰ RBD was diagnosed by a sleep specialist (JM) according to the criteria of the International Classification of Sleep Disorders, Second Edition and PSG criteria.^{30,31} Percentages of REM tonic and phasic EMG activity were calculated using a previously published method.³⁰

All patients underwent a detailed neurological examination (RBP), including administration of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS).³² The

Beck Depressive Inventory, Second Edition (BDI-II)³³ and the Beck Anxiety Inventory (BAI)³⁴ were administered to quantify depressive and anxiety symptom severity. The Epworth Sleepiness Scale (ESS)³⁵ and the Insomnia Severity Index (ISI)³⁶ were used to assess daytime sleepiness and insomnia symptom severity.

The neuropsychological assessment was divided into two 90-minute sessions and included measures of five cognitive domains: attention, executive functions, episodic verbal and nonverbal learning and memory, visuospatial abilities, and language (neuropsychological tests, variables, and normative data are presented in Supplementary Table 1). Test administration and scoring followed standard procedures.³⁷ All patients took their usual medications prior to neuropsychological assessment. MCI diagnosis was established by a consensus between the neurologist and neuropsychologist according to the Movement Disorder Society (MDS) Task Force criteria²⁷ as: (1) a subjective cognitive complaint during the interview with the participant or spouse/caregiver, or a score > 25, or the response 3 (quite often) or 4 (very often) on at least one item on the Cognitive Failure Questionnaire (CFQ);³⁸ (2) objective evidence of cognitive decline defined by performance at 1.5 standard deviations below the standardized mean on at least two variables in the same cognitive domain (Supplementary Table 1); and (3) the cognitive impairment does not significantly alter daily living activities and functioning. Impaired daily functioning was determined during the interview with patients and their relatives. Impairment was assessed in terms of decline in several activities, including managing finances, performing chores, preparing meals, shopping, driving, and using public transportation. MCI subtypes were defined as: amnesic MCI–single domain, nonamnesic MCI–single domain, amnesic MCI–multiple domain, or nonamnesic MCI–multiple domain. SCD was identified in PD patients without MCI by a subjective cognitive complaint during the interview with the participant

or spouse/caregiver, or a score > 25 , or the response 3 (quite often) or 4 (very often) on at least one item on the CFQ.³⁸

Statistical analysis

We first divided PD patients with and without RBD (PD-RBD and PD-nRBD) into the original cohort (previously published study),¹³ a replication cohort (new patients), and a combined cohort. Independent sample t-tests or nonparametric U Mann-Whitney tests (for not normally distributed variables) were applied to compare demographic, clinical, and mood variables between PD-RBD and PD-nRBD participants in the original, replication, and combined cohort, and univariate analyses of variance were applied to compare demographic, clinical, and mood variables between PD-RBD, PD-nRBD, and healthy controls. Subsequent univariate analyses of covariance with Bonferroni post-hoc set at $p < 0.05$ were performed to assess cognitive performance between original, replicated, both combined PD cohorts (with and without RBD) and controls. Univariate analyses of covariance were also performed for additional analyses in the combined PD-RBD group to compare cognitive performance between gender (men vs. women), and RBD onset (prior vs. same time/after PD diagnosis), and in the combined cohorts to compare cognition between men only (PD-RBD vs. PD-nRBD vs. controls) and between women only (PD-RBD vs. PD-nRBD vs. controls). Certain cognitive variables were log transformed to ensure normality of distribution. Age and sex were included as covariates in the analysis of cognitive performance, for all three-cohort comparisons, given that they differed significantly between PD groups and were related to cognitive performance. Pearson's or the nonparametric Spearman's correlations were conducted between the percentages of REM sleep EMG activity (tonic or phasic) and cognitive variables in all PD patients. Pearson χ^2 tests were used to compare proportions of men, medication users (levodopa, dopamine agonist, anxiolytic, and antidepressant), patients with clinically impaired cognitive

performance (≥ 1.5 standard deviations below the standardized mean in PD-RBD vs. PD-nRBD), MCI diagnosis (PD-RBD vs. PD-nRBD), and SCD (PD-RBD without MCI vs. PD-nRBD without MCI). The association between RBD and each cognitive variable was defined as *highly probable* if all three cohorts (original, replication, and combined) showed a significant association with $p < 0.05$ for each cohort, *probable* if in two of three cohorts $p < 0.05$, *possible* if one cohort showed a significant association with $p < 0.05$, and *probably not associated* if all p values were $p > 0.05$. All analyses were computed using Statistical Package for the Social Sciences version 21 (Chicago, IL).

2.4 RESULTS

From the initial sample, 24 participants were excluded: 4 PD-RBD patients, 8 PD-nRBD patients, and 12 controls. Reasons for exclusion included sleep apnea (4 PD-RBD, 4 PD-nRBD, 3 controls), lower education (4 controls), atypical PD (4 PD-nRBD), and presence of MCI or dementia (5 controls). Of the remaining 162 participants, 53 were classified as PD-RBD, 40 were PD-nRBD, and 69 were healthy controls.

Demographic, clinical, and mood characteristics

Results for the combined cohort are presented in Table 1, and results for the original and the replication cohorts are presented in the Supplementary Table 2. In both the original and combined cohort, the proportion of men was significantly higher in PD-RBD patients compared to PD-nRBD patients and controls. PD-RBD patients were also significantly older and had lower MMSE scores than PD-nRBD patients in the replication cohort, the combined cohort, and versus controls. In both the replication and combined cohorts, the proportion of PD-nRBD patients using a dopaminergic agonist was higher compared to PD-RBD patients. Of the three PD cohorts, PD-RBD patients had the highest REM tonic and phasic EMG activity. In

the replication cohort, PD-RBD patients had a more advanced stage of PD. No significant between-group differences were found for education, PD duration (diagnosis), motor symptom severity, levodopa use and dosage, or antidepressant and anxiolytic use. No significant differences were found in the sleep and mood questionnaires between the two PD groups. However, both PD groups scored higher than controls on all questionnaires. No correlation was observed between questionnaire scores and cognitive test performance. The results were similar between the original and replication PD cohorts except for a younger age for the replication PD-nRBD cohort.

Insert Table 1 here

Neuropsychological assessment

Cognitive performance

Results for the three PD cohorts are presented in Table 2. PD-RBD patients performed worse than PD-nRBD in at least three cohorts (*highly probable* impaired) on tests assessing attention [Stroop Color-Word Test (III-II, time)], executive functions [Trail Making Test (part B, time and B – A, time)], and episodic verbal learning and memory [Rey Auditory-Verbal Learning Test (immediate recall)]. PD-RBD patients performed worse than PD-nRBD in at least two cohorts (*probable* impaired) on tests assessing attention [Digit Span subtest (scaled score) and Stroop Color-Word Test (III-II, errors)], executive functions [Stroop Color-Word Test (IV-III, errors) and Verbal Fluency (semantic)], episodic verbal learning and memory [Rey Auditory-Verbal Learning Test (sum of trials I to

5)], and visuospatial abilities [Rey-O Complex Figure Test (copy) and Block Design subtest (scaled score)]. PD-RBD patients also performed worse than PD-nRBD patients in only one cohort (*possible* impaired) on tests assessing executive functions [Verbal Fluency (letter)] and episodic verbal learning and memory [Rey Auditory-Verbal Learning Test (delayed recall)]. No significant association was found between RBD and impaired cognitive performance for episodic non-verbal learning and memory and language. The results were similar between the original and replication PD cohorts except for poorer performance on visuospatial abilities for the original PD-RBD cohort.

Additional analyses on the PD-RBD group revealed that men performed worse than women on the Rey Auditory-Verbal Learning Test (sum of trials 1 to 5, delayed recall, and recognition) and Bells test (Supplementary Table 3). Moreover, PD-RBD patients with RBD onset prior to PD diagnosis performed worse than PD-RBD patients with RBD onset at the same time/after PD diagnosis on the Verbal Fluency (letter) and Boston Naming Test (Supplementary Table 4). In addition, a higher proportion of RBD-PD patients had clinically impaired performance compared to PD-nRBD patients on the following cognitive tests: the Stroop Color-Word Test (III–II, time and errors; IV–III, time and errors), Trail Making Test (part B, time), Verbal Fluency test (semantic), Rey Auditory-Verbal Learning Test (sum of trials 1 to 5, immediate recall), and Rey–O Complex Figure Test (copy) (Figure 1).

Insert Table 2 here

Insert Figure 1 here

Comparing combined PD cohort to controls (Table 2), PD-RBD patients performed worse than controls on tests assessing attention [all tests], executive functions [Trail Making Test (part B, time), Stroop Color-Word Test (IV-III, errors), and Verbal Fluency (semantic and letter)], episodic verbal learning and memory [Rey Auditory-Verbal Learning Test (all variables)], visuospatial abilities [Block Design subtest (scaled score)], and language [Mini-Mental State Examination (language score)]. No significant differences were found between PD-nRBD patients and controls for all cognitive tests. Overall, most of the previous results remained significant when comparing men and women only, but with slightly lower effects when comparing women, probably due to the smaller sample size (Table 2).

Correlations were performed for PD patients as one group between the percentage of REM sleep EMG activity and the cognitive variables (Table 3). Higher tonic EMG activity was associated with poorer performance on the Stroop Color-Word Test (III-II, time), Trail Making Test (part B, time and B – A, time), Rey Auditory-Verbal Learning Test (sum of trials 1 to 5), and Block Design subtest (scaled score). On the other hand, higher phasic EMG activity was related to poorer performance on the Stroop Color-Word Test (III-II, time), Trail Making Test (part B, time), Verbal Fluency (semantic), Rey Auditory-Verbal Learning Test (List B), and Block Design subtest (scaled score).

Insert Table 3 here

Mild cognitive impairment and subjective cognitive decline

MCI diagnosis frequency and subtypes are presented in Table 4. MCI diagnosis was more frequent in PD-RBD patients (66%) compared to PD-nRBD patients (23%) ($p < 0.001$). Of the PD-RBD patients, 24% had MCI–single domain (9% amnestic MCI, 15% nonamnestic MCI) and 42% had MCI–multiple domain (23% amnestic MCI, 19% nonamnestic MCI). Of the PD-nRBD patients, 8% had the MCI–single domain subtype (3% amnestic MCI, 5% nonamnestic MCI) and 15% had MCI–multiple domain (7.5% amnestic MCI, 7.5% nonamnestic MCI). Three (33%) of the 9 PD-nRBD patients with MCI diagnosis had excessive REM sleep muscle tone without history or presence of movements during REM sleep during PSG (prodromal RBD). Moreover, SCD frequency was higher in PD-RBD patients without MCI (16 out of 18, 89%) compared to PD-nRBD patients without MCI (18 out of 31, 58%) ($p = 0.024$).

Insert Table 4 here

2.5 DISCUSSION

There is a lack of consensus in the literature on a cross-sectional association between RBD and poorer cognitive performance in nondemented individuals with PD.¹ This is mainly due to methodological differences and limits between the

studies. In the present study, we compared performance on a broad range of cognitive tests in two different cohorts of nondemented PD patients with and without RBD confirmed by PSG. We found highly probable or probable associations between the presence of RBD in PD and poorer performance on cognitive tests measuring attention, executive functions, episodic verbal learning and memory, and visuospatial abilities. Preliminary results in the PD-RBD group also show that men and patients with RBD onset prior to PD diagnosis are at higher risk of poorer cognitive performance. In the analyses using the combined PD cohort, we included a healthy control group to better interpret the results. We found that, in addition to the above-mentioned cognitive deficits, compared to controls, PD-RBD patients had poorer performance on cognitive test measuring delayed recall and recognition of verbal information, and language. PD patients without concomitant RBD had similar cognitive performance to controls on all cognitive tests. Two PSG manifestations of RBD, that is excessive tonic and phasic EMG activity during REM sleep, were associated with poorer performance on several cognitive tests in PD. Moreover, using the proposed criteria for MCI diagnosis in PD,²⁷ we found almost threefold higher frequency of MCI diagnosis in PD-RBD patients compared to PD patients without RBD. Taken together, these results indicate that RBD is strongly associated with cognitive impairment in PD.

Our results are consistent with other longitudinal studies suggesting that the presence of RBD in individuals with PD is an important clinical risk factor for the development of dementia.^{7,11,39,40} Another clinical risk factor for cognitive decline and dementia in the general population is SCD, which is characterized by a self-perception of a decline in cognitive performance in daily life in the absence of objective cognitive impairment measured by neuropsychological assessment.⁴¹ In PD, the presence of SCD has been poorly studied. One study reported that SCD in PD with normal cognition predicts future cognitive decline.⁸ We found a higher

frequency of SCD in PD-RBD patients. Although this result should be validated in a larger cohort and its predictive value determined in a longitudinal design, our results strengthen the link between RBD and the risk of cognitive decline in PD, even in patients with normal cognition. Consequently, PD patients with cognitive impairment should be carefully screened clinically for the presence of RBD. This subgroup of patients should also be targeted in future clinical trials on the progression of cognitive decline in PD.

Cognitive impairment, determined by poorer cognitive performance or by the presence of MCI or dementia, is a well-known non-motor feature in PD.^{2,27} Two distinct patterns of cognitive deficits have been identified in PD.^{27,42} The first pattern is more related to posterior cortically based cognitive deficits, probably reflecting non-dopaminergic cortical dysfunction associated with explicit memory and visuospatial deficits. The second pattern is related more to fronto-striatal cognitive deficits, reflecting dopaminergic dysfunctions associated with attention and executive deficits. It has been suggested that the dementia incidence in patients with PD was associated with posterior cortical deficits, whereas fronto-striatal deficits were not.^{27,42} Nevertheless, patients with PD are commonly characterized by a range of heterogeneous cognitive impairments, even in early stage, suggesting that 15% of patients with PD can present with both patterns of cognitive deficits.⁴² In the present study, PD-RBD patients had poorer performance on cognitive tasks measuring working memory, visual search, mental flexibility, processing speed, cognitive inhibition, word retrieval (phonemic), immediate retrieval, immediate and delayed recall of verbal information, and visuospatial organization compared to PD patients without RBD. Their cognitive profile reflects both fronto-striatal and posterior cortical deficits.

The mechanisms underlying the association between cognitive impairment and RBD in PD remain to be determined. RBD has been associated with lesions of the brainstem regions involved in muscle atonia and motor control during REM sleep.⁴³ However, much evidence now suggests that RBD is more than a simple sleep disorder, and that patients suffering from RBD are at high risk for developing dementia.⁴⁴ Moreover, cortical dysfunctions such as cortical hypometabolism, EEG slowing, and cortical thickness have also been identified in RBD patients without PD.⁴⁵⁻⁴⁷ Individuals with concomitant PD and RBD have more specific brain anatomical and functional changes compared to PD patients without RBD. In fact, several studies using quantitative EEG, event-related potentials, magnetic resonance imaging (voxel-based morphometry), and positron emission tomography ([¹¹C] methylpiperidyl propionate acetylcholinesterase) have reported brain dysfunctions associated with the presence of RBD in PD.⁴⁸⁻⁵² Ford and colleagues reported subtle changes in white matter integrity (widespread) and reductions in grey matter volume (posterior areas) in PD with clinical RBD.⁵⁰ Recently, a study also found smaller volumes in the pontomesencephalic tegmentum, medullary reticular formation, hypothalamus, thalamus, putamen, amygdala, and anterior cingulate cortex in PD patient with clinical RBD.⁵¹ In a functional neuroimaging study, Kotagal and colleagues showed that the presence of clinical RBD in PD could be accounted for by progressive neocortical, limbic, cortical, and thalamic cholinergic denervation.⁵² Dysfunctions of cholinergic systems, namely the nucleus basalis of Meynert and pedunculopontine nucleus, and their projections to subcortical and cortical regions, have been related to cognitive impairment in PD.^{53,54}

Other studies have identified a distinct clinical subtype in PD related to the presence of RBD, with higher risk for dysautonomia, hallucinations, freezing and falls, symmetric disease, and a non-tremor dominant subtype.⁵⁵⁻⁵⁷ Some of these

non-motor features have also been related to cholinergic impairment in PD.⁵⁴ This suggests a common cholinergic mechanism between RBD, cognitive decline, and other non-motor features in this population.

Interestingly, some of these previous studies reported that PD patients without RBD were similar to healthy controls except for motor impairment.^{48,55,56} This is similar to our results showing normal cognitive functioning in PD patients without RBD, suggesting that the presence of RBD in individuals with PD is associated with a more severe subtype of the disease, with a strong negative prognosis.⁴⁰ Therefore, PD-RBD patients should be considered as a distinct PD subgroup, not only for neuroprotective trials or for examinations of the underlying pathophysiological mechanisms, but also for the development of animal models of PD. It remains to determine whether RBD onset in the course of PD is the starting point for more rapid and pronounced neurodegeneration. Follow-up of these patients will be important to detect the emergence of cognitive decline, dysautonomia, hallucinations, and gait and balance difficulties, and to provide medical attention and management to the patients and their caregivers.

This study includes certain limitations. First, the PD-RBD group was older and contained a higher proportion of men compared to the PD-nRBD and control groups. Although we controlled for age and gender and performed additional analyses with gender as the independent variable, we cannot discount potential age or gender effects on some of our results. Moreover, the proportion of patients taking dopaminergic agonists was also higher in the PD-nRBD compared to the PD-RBD group. The chronic cognitive effects of dopaminergic agonists in PD remain controversial,⁵⁸ and further studies are needed to better understand their impacts on PD in terms of cognition and RBD status. Second, there is neither a

systematic definition of SCD nor a standardized method to measure SCD in PD populations. Our results should therefore be confirmed in larger PD populations using appropriate SCD assessment methods. Finally, although cognitive performance was similar between PD-nRBD and healthy subjects, future studies may find differences in larger-sized samples, or differences in cognitive functions that were not deeply examined in the present study (e.g., language, planning, working memory, and procedural learning).

In conclusion, RBD in PD is associated with higher risks for cognitive deficits. In addition, the presence of RBD in PD increases the risk of a MCI diagnosis and SCD, which are associated with cognitive decline and dementia development in PD. Future studies attempting to identify a distinct cognitive profile in PD with RBD should use a greater variety of tests to more deeply assess all the language components (i.e., naming, reading, writing, understanding, and pragmatism) and higher executive functions (i.e., planning, problem-solving) as well as procedural learning.

Acknowledgments

This study was supported by grants from the Canadian Institutes of Health Research and the *Fonds de Recherche du Québec – Santé*.

Legends

Table 1. Demographic, clinical, and mood characteristics: combined PD cohorts and controls

Table 2. Cognitive performance: all PD cohorts and controls

Table 3. Correlations between cognitive measures and REM sleep EMG features in all PD patients

Table 4. Mild cognitive impairment diagnosis frequency in PD patients

Figure 1. Percentage of patients with impaired performance on neuropsychological tests

Abbreviations list

BAI = Beck Anxiety Inventory

BDI-II = Beck Depressive Inventory, Second Edition

CFQ = Cognitive Failure Questionnaire

EEG = Electroencephalography

EMG = Electromyography

ESS = Epworth Sleepiness Scale

ISI = Insomnia Severity Index

MCI = Mild cognitive impairment

PD = Parkinson's disease

PD-RBD = Parkinson's disease with REM sleep behavior disorder

PD-nRBD = Parkinson's disease without REM sleep behavior disorder

PSG = Polysomnography

RBD = REM sleep behavior disorder

SCD = Subjective cognitive decline

UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Author Contributions

NJ participated in the conception and design of this research project, the analysis and the interpretation of data, in addition to writing the first draft of the manuscript. RBP played a role in the project conception, data acquisition, research funding and critically reviewed the paper. JM took part in the research project conception, organization, execution, funding and critically reviewed the submitted work. VL, MP, SC and PAB helped in the data acquisition and critically reviewed the paper. JFG took part in the research project conception and design, organization, execution and funding, helped write the first draft and critically reviewed the paper.

Ethics committee approval

All procedures were performed at the Centre for Advanced Research in Sleep Medicine at the Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal (Quebec, Canada). The hospital's ethical committee approved the study, and all subjects signed a written consent before participating.

References

1. Gagnon JF, Postuma RB, Lyonnais-Lafond G. Cognition and the Sleep–Wake Cycle in Parkinson’s Disease. *Disorders of Sleep and Circadian Rhythms in Parkinson's Disease*. Videnovic A, Högl B Eds. Springer. 2015; p183–194.
2. Dubois B, Burn D, Goetz C, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord* 2007; 22(16): 2314–2324.
3. Aarsland D, Brønnick K, Fladby T. Mild cognitive impairment in Parkinson’s disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011; 11(4): 371–378.
4. Aarsland D, Kurz MW. The epidemiology of dementia associated with Parkinson’s disease. *Brain Pathol* 2010; 20(3): 633–639.
5. Riedel O, Klotsche J, Spottke A, et al. Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1,449 outpatients with Parkinson’s disease. *J Neurol* 2010; 257(7): 1073–1082.
6. Hely MA, Reid WG, Adena MA, et al. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008; 23(6): 837–844.
7. Anang JB, Gagnon JF, Bertrand JA, et al. Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study. *Neurology* 2014; 83(14): 1253–1260.

8. Hong JY, Sunwoo MK, Chung SJ, et al. Subjective cognitive decline predicts future deterioration in cognitively normal patients with Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2014; 35(7): 1739–1743.
9. Sixel-Döring F, Trautmann E, Mollenhauer B, et al. Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology* 2011; 77(11): 1048–1054.
10. Gagnon JF, Bédard MA, Fantini ML, et al. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 59(4): 585–589.
11. Nomura T, Inoue Y, Kagimura T, et al. Clinical significance of REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Sleep Med* 2013; 14(2): 131–135.
12. Sinforiani E, Zangaglia R, Manni R, et al. REM sleep behavior disorder, hallucinations, and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006; 21(4): 462–466.
13. Gagnon, JF, Vendette M, Postuma RB, et al. Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2009; 66(1): 39–47.
14. Erro R, Santangelo G, Picillo M, et al. Link between non-motor symptoms and cognitive dysfunctions in de novo, drug-naïve PD patients. *J Neurol* 2012; 259(9): 1808–13.
15. Marques A, Dujardin K, Boucart M, et al. REM sleep behaviour disorder and visuoperceptive dysfunction: a disorder of the ventral visual stream? *J Neurol* 2010; 257(3): 383–391.

16. Chahine LM, Xie SX, Simuni T, et al. Longitudinal changes in cognition in early Parkinson's disease patients with REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 27: 102–106.
17. Gong Y, Xiong KP, Mao CJ, et al. Clinical manifestations of Parkinson disease and the onset of rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep Med* 2014; 15(6): 647–653.
18. Wang G, Wan Y, Wang Y, et al. Visual hallucinations and associated factors in Chinese patients with Parkinson's disease: roles of RBD and visual pathway deficit. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16(10): 695–696.
19. Zhang JR, Chen J, Yang ZJ, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder symptoms correlate with domains of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Chin Med J* 2016; 129(4): 379–385.
20. Plomhause L, Dujardin K, Duhamel A, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder in treatment-naïve Parkinson disease patients. *Sleep Med* 2013; 14(10): 1035–1037.
21. Bugalho P, de Silva JA, Neto B. Clinical features associated with REM sleep behavior disorder symptoms in the early stages of Parkinson's disease. *J Neurol* 2011; 258(1): 50–55.
22. Lavault S, Leu-Semenescu S, Tezenas du Montcel S, et al. Does clinical rapid eye movement behavior disorder predict worse outcomes in Parkinson's disease? *J Neurol* 2010; 257(7): 1154–1159.
23. Yoritaka A, Ohizumi H, Tanaka S, et al. Parkinson's disease with and without REM sleep behaviour disorder: are there any clinical differences? *Eur Neurol* 2009; 61(3): 164–70.

24. Benninger D, Waldvogel D, Bassetti CL. REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurology* 2008; 71(12): 955–957.
25. Lee JE, Kim KS, Shin HW, et al. Factors related to clinically probable REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; 16(2): 105–108.
26. Sixel-Döring F, Trautmann E, Mollenhauer B, Trenkwalder C. Rapid eye movement sleep behavioral events: a new marker for neurodegeneration in early Parkinson disease? *Sleep* 2014; 37(3): 431–438.
27. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord* 2012; 27(3): 349–356.
28. Royal College of Physicians of London. Parkinson's Disease: National Clinical Guideline for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care. London, Royal College of Physicians, 2006, pp 22–47.
29. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Text revision (DSM-IV-TR). Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.
30. Montplaisir J, Gagnon JF, Fantini ML, et al. Polysomnographic diagnosis of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord* 2010; 25(13): 2044–2051.
31. American Academy of Sleep Medicine, Task Force Chair; Hauri PJ, Chairman. The international classification of sleep disorders: diagnostic and

- coding manual. 2nd ed. Westchester IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
32. Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's, Disease. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Movement disorders. Mov Disord* 2003; 18(7): 738–750.
 33. Beck AT, Steer RA, Brown GK. The Beck depression inventory (2nd ed.). San Antonio: Psychological Corporation, 1996.
 34. Beck AT, Epstein N, Brown G, et al. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988; 56(6): 893–897.
 35. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14(6): 540–545.
 36. Morin CM, Belleville G, Bélanger L, et al. The Insomnia Severity Index: Psychometric Indicators to Detect Insomnia Cases and Evaluate Treatment Response. *Sleep* 2011; 34(5): 601–608.
 37. Strauss E, Sherman EM, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2006.
 38. Broadbent DE, Cooper PF, FitzGerald P, et al. The cognitive failures questionnaire (CFQ) and its correlates. *Br J Clin Psychol* 1982; 21(1): 1–16.
 39. Anang JB, Nomura T, Romenets SR, Nakashima K, Gagnon JF, Postuma RB. Dementia Predictors in Parkinson Disease: A Validation Study. *J Parkinsons Dis* 2017; 7(1): 159–162.

40. Fereshtehnejad SM, Romenets SR, Anang JB, et al. New clinical subtypes of Parkinson disease and their longitudinal progression: a prospective cohort comparison with other phenotypes. *JAMA Neurol* 2015; 72(8): 863–873.
41. Molinuevo JL, Rabin LA, Amariglio R, et al. Implementation of subjective cognitive decline criteria in research studies. *Alzheimers Dement* 2017; 13(3): 296–311.
42. Williams-Gray CH, Evans JR, Goris A, et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain* 2009; 132(11): 2958–2969.
43. Jennum P, Christensen JA, Zoetmulder M. Neurophysiological basis of rapid eye movement sleep behavior disorder: informing future drug development. *Nat Sci Sleep* 2016; 15(8): 107–120.
44. Iranzo A, Fernández-Arcos A, Tolosa E, et al. Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PLoS One* 2014; 9(2): e89741.
45. Vendette M, Montplaisir J, Gosselin N, et al. Brain perfusion anomalies in rapid eye movement sleep behavior disorder with mild cognitive impairment. *Mov Disord* 2012; 27(10): 1255–1261.
46. Rahayel S, Montplaisir J, Monchi O, et al. Patterns of cortical thinning in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Mov Disord* 2015; 30(5): 680–687.
47. Rodrigues Brazète J, Montplaisir J, Petit D, et al. Electroencephalogram slowing in rapid eye movement sleep behavior disorder is associated with mild cognitive impairment. *Sleep Med* 2013; 14(11): 1059–1063.

48. Gagnon JF, Fantini ML, Bédard MA, et al. Association between waking EEG slowing and REM sleep behavior disorder in PD without dementia. *Neurology* 2004; 62(3): 401–406.
49. Gaudreault PO, Gagnon JF, Montplaisir J, et al. Abnormal occipital event-related potentials in Parkinson's disease with concomitant REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; 19(2): 212–217.
50. Ford AH, Duncan GW, Firbank MJ, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease: magnetic resonance imaging study. *Mov Disord* 2013; 28(6): 832–836.
51. Boucetta S, Salimi A, Dadar M, Jones BE, Collins DL, Dang-Vu TT. Structural brain alterations associated with rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Sci Rep* 2016; 6: 26782.
52. Kotagal V, Albin RL, Müller ML, et al. Symptoms of rapid eye movement sleep behavior disorder are associated with cholinergic denervation in Parkinson disease. *Ann Neurol* 2012; 71(4): 560–568.
53. Müller ML, Bohnen NI. Cholinergic dysfunction in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13(9): 1–9.
54. Yarnall A, Rochester L, Burn DJ. The interplay of cholinergic function, attention, and falls in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011; 26(14): 2496–2503.
55. Postuma RB, Montplaisir J, Lanfranchi P, et al. Cardiac autonomic denervation in Parkinson's disease is linked to REM sleep behavior disorder. *Mov Disord* 2011; 26(8): 1529–1533.

56. Romenets SR, Gagnon JF, Latreille V, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and subtypes of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012; 27(8): 996–1003.
57. Videnovic A, Marlin C, Alibiglou L, et al. Increased REM sleep without atonia in Parkinson disease with freezing of gait. *Neurology* 2013; 81(12): 1030–1035.
58. Poletti M, Bonuccelli U. Acute and chronic cognitive effects of levodopa and dopamine agonists on patients with Parkinson's disease: a review. *Ther Adv Psychopharmacol* 2013; 3(2): 101–113.

Table 1. Demographic, clinical, and mood characteristics: combined PD cohorts and controls

Variables	Combined PD-RBD (A) (n = 53)	Combined PD-nRBD (B) (n = 40)	Controls (C) (n = 69)	<i>P</i> value; post hoc
Sex men, n (%)	40 (75)	21 (53)	38 (55)	0.03; A>B*, A>C*
Age, y	68.0 ± 8.4	63.2 ± 8.5	63.3 ± 10.3	0.01; A>B*, A>C**
Education, y	14.5 ± 3.9	15.1 ± 3.0	14.5 ± 2.8	ns
RBD duration, y	4.1 ± 3.5	-	-	-
PD duration since diagnosis, y	6.1 ± 4.5	6.1 ± 4.3	-	ns
Hoehn & Yahr stage	2.5 ± 0.8	2.2 ± 0.9	-	ns
UPDRS part III 'on'	23.1 ± 9.5	20.3 ± 9.8	-	ns
REM tonic EMG, %	61.3 ± 34.3	17.1 ± 23.9	-	0.000
REM phasic EMG, %	31.6 ± 20.9	14.3 ± 12.1	-	0.000
Levodopa equivalent dosage, mg	492.2 ± 402.3	383.7 ± 283.3	-	ns
Levodopa use, n (%)	42 (79)	32 (80)	-	ns
Dopamine agonist use, n (%)	25 (46)	28 (78)	-	0.004
Antidepressant use, n (%)	10 (19)	7 (19)	-	ns
Antianxiolytic use, n (%)	19 (35)	7 (19)	-	ns
ISI scores	11.6 ± 6.2	10.8 ± 7.8	6.6 ± 4.4	0.001; A>C***, B>C**
ESS scores	9.3 ± 4.9	9.5 ± 4.9	6.9 ± 4.0	0.008; A>C*, B>C*
BDI-II scores	10.9 ± 5.8	10.7 ± 7.5	5.9 ± 5.7	0.000; A>C***, B>C***
BAI scores	11.4 ± 8.7	9.6 ± 6.3	5.4 ± 5.4	0.001; A>C***, B>C*
MMSE	28.0 ± 1.9	29.2 ± 0.9	29.3 ± 1.1	0.000; A<B***, A<C***

Results are expressed as mean ± standard deviation.

PD = Parkinson's disease; RBD = REM sleep behavior disorder; PD-RBD = PD with RBD; PD-nRBD = PD without RBD;

UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; EMG = electromyography; ISI = Insomnia Severity Index;

ESS = Epworth Sleepiness Scale; BDI-II = Beck Depression Inventory second edition; BAI = Beck Anxiety Inventory; MMSE = Mini-Mental State Examination.

*** $p < 0.001$; ** $p < 0.01$; * $p < 0.05$; ns = not significant.

Table 2. Cognitive performance: all PD cohorts and controls

Cognitive domains and tests	Original PD-RBD (n = 21)	Original PD-nRBD (n = 16)	p value	Replication PD-RBD (n = 32)	Replication PD-nRBD (n = 24)	p value	Combined PD-RBD (A) (n = 53)	Combined PD-nRBD (B) (n = 40)	Controls (C) (n = 69)	P value; posthoc
Attention										
Digit Span, scaled score	9.7 ± 2.3	11.8 ± 2.4	0.01	9.6 ± 2.3	11.0 ± 3.0	ns	9.6 ± 2.3	11.3 ± 2.7	11.4 ± 3.2	0.003; A<B**, A<C***
Trail Making Test part A, time, sec	57.3 ± 25.2	42.8 ± 16.8	ns ^a	54.8 ± 24.0	46.1 ± 20.0	ns ^a	55.8 ± 24.3	44.8 ± 18.6	37.4 ± 14.6	0.001 ^a ; A>C***
Stroop color-word test										
III-II time, sec	74.8 ± 38.2	45.8 ± 14.2	0.03 ^a	82.8 ± 38.7	49.5 ± 19.4	0.003 ^a	79.5 ± 38.2	48.0 ± 17.4	47.4 ± 38.7	0.000 ^a ; A>B ^{m,w***} , A>C***
III-II errors	3.4 ± 4.2	0.8 ± 2.3	0.04 ^a	3.0 ± 5.1	1.1 ± 2.9	ns ^a	3.2 ± 4.7	1.0 ± 2.7	0.6 ± 2.1	0.007 ^a ; A>B*, A>C***
Executive functions										
Trail Making Test part B, time, sec	157.6 ± 92.0	97.0 ± 59.3	0.01 ^a	170.4 ± 89.2	99.3 ± 87.9	0.04 ^a	165.3 ± 89.6	98.4 ± 76.8	95.9 ± 43.8	0.000 ^a ; A>B ^{m,w***} , A>C***
Part B – part A, time, sec	100.3 ± 79.0	54.2 ± 49.0	0.02 ^a	115.4 ± 72.4	53.2 ± 77.9	0.001 ^a	109.4 ± 74.7	53.6 ± 67.1	58.5 ± 37.8	0.000 ^a ; A>B ^{m,w***} , A>C***
Stroop Color-Word Test										
IV-III time, sec	31.2 ± 10.9	22.3 ± 16.7	ns	31.9 ± 33.7	22.1 ± 23.3	ns	31.8 ± 29.3	22.2 ± 21.7	14.2 ± 36.8	ns ^a
IV-III, errors	4.0 ± 4.3	2.9 ± 4.8	ns ^a	6.2 ± 5.9	2.1 ± 4.0	0.03 ^a	5.7 ± 5.6	2.3 ± 4.2	1.9 ± 3.7	0.003 ^a ; A>B ^{w*} , A>C***
Verbal fluency										
Semantic	26.7 ± 6.8	35.3 ± 6.9	0.000	28.8 ± 7.8	36.9 ± 10.1	ns	27.9 ± 7.4	36.3 ± 8.9	36.5 ± 6.8	0.000; A<B***, A<C ^{m,w***}
Letter	32.0 ± 12.4	38.3 ± 9.4	ns	30.9 ± 11.0	39.4 ± 10.7	ns	31.3 ± 11.5	38.9 ± 10.0	37.2 ± 11.1	0.008; A<B*, A<C*
Episodic learning and memory										
<i>Verbal</i>										
RAVLT										
Sum of trials 1 to 5	38.0 ± 8.6	45.5 ± 5.9	0.04	37.3 ± 12.5	47.3 ± 12.8	ns	37.5 ± 11.1	46.6 ± 10.5	49.3 ± 8.6	0.000; A<B***, A<C***
List B	4.8 ± 1.5	5.1 ± 1.4	ns	3.8 ± 1.9	5.1 ± 2.0	ns	4.2 ± 1.8	5.1 ± 1.8	5.6 ± 1.9	0.002; A<C***
Immediate recall	6.4 ± 3.0	9.1 ± 2.6	0.03	7.0 ± 3.5	10.3 ± 4.1	0.04	6.8 ± 3.3	9.8 ± 3.6	10.4 ± 2.7	0.000; A<B***, A<C ^{m,w***}
Delayed recall	7.1 ± 3.1	9.8 ± 2.1	ns	7.4 ± 3.5	10.1 ± 4.0	ns	7.3 ± 3.3	10.0 ± 3.4	10.0 ± 3.1	0.008; A<B*, A<C**
Recognition	12.8 ± 2.6	13.9 ± 1.2	ns	12.7 ± 2.3	14.0 ± 1.3	ns	12.7 ± 2.4	13.9 ± 1.3	14.1 ± 1.2	0.009; A<C***
<i>Von-verbal</i>										
Key-O Complex Figure Test										
Immediate recall	11.6 ± 6.0	14.3 ± 6.1	ns ^a	14.2 ± 6.9	17.4 ± 7.1	ns ^a	13.2 ± 6.6	16.1 ± 6.8	15.3 ± 6.1	ns
Delayed recall	11.4 ± 5.2	12.9 ± 6.4	ns ^a	12.8 ± 7.0	16.4 ± 7.9	ns ^a	12.2 ± 6.3	15.0 ± 7.4	15.5 ± 6.0	ns
Visuospatial										
Key-O Complex Figure Test, copy	26.5 ± 7.1	30.1 ± 3.4	0.04	28.2 ± 5.0	31.0 ± 4.0	ns	27.5 ± 5.9	30.6 ± 3.7	30.3 ± 4.0	0.02; A<B*
Block Design, scaled score	8.1 ± 1.9	12.0 ± 2.4	0.000	9.5 ± 3.2	10.2 ± 3.8	ns	8.9 ± 2.8	10.9 ± 3.4	11.5 ± 3.2	0.000; A<B*, A<C***
Cells test, omissions	4.1 ± 2.8	3.2 ± 4.7	ns ^a	2.8 ± 2.9	2.7 ± 3.7	ns ^a	3.4 ± 2.9	2.9 ± 4.1	2.2 ± 2.8	ns ^a
Language										
Boston Naming Test	-	-	-	28.7 ± 1.8	29.4 ± 0.8	ns	28.7 ± 1.8	29.4 ± 0.8	-	ns
Vocabulary, scaled score	-	-	-	10.2 ± 2.0	11.6 ± 2.4	ns	10.2 ± 2.0	11.6 ± 2.4	-	ns
MMSE language score	7.8 ± 0.5	7.9 ± 0.5	ns	7.7 ± 0.7	8.0 ± 0.2	ns	7.7 ± 0.6	7.9 ± 0.4	8.0 ± 0.1	0.01; A<C*

Results are expressed as mean ± standard deviation. ^alog transformations. Also statistically significant when comparing Men^m and Women^w only in the combined cohorts.

PD = Parkinson's disease; PD-RBD = PD with REM sleep behavior disorder; PD-nRBD = PD without RBD; RAVLT = Rey Auditory-Verbal Learning Test; MMSE = Mini-Mental State Examination.

*** p<0.001; ** = p<0.01; * = p<0.05; ns = not significant..

Table 3. Correlations between cognitive measures and REM sleep EMG features in all PD patients

Neuropsychological tests	EMG tonic	EMG phasic
Attention		
Digit Span, scaled score	.027	-.138
Trail Making Test part A, time, sec ^a	.169	.213
Stroop color-word test		
III-II, time, sec ^a	.366***	.288**
III-II, errors ^a	.176	.113
Executive functions		
Trail Making Test part B, time, sec ^a	.277**	.222*
Part B – part A, time, sec ^a	.286**	.205
Stroop Color-Word Test		
IV-III time, sec ^a	.098	-.108
IV-III, errors ^a	.156	.134
Verbal fluency		
Semantic	-.328**	-.232*
Letter	-.181	-.115
Episodic learning and memory		
<i>Verbal</i>		
RAVLT		
Sum of trials 1 to 5	-.226*	-.183
List B	-.107	-.272*
Immediate recall	-.174	-.209
Delayed recall	-.161	-.184
Recognition	-.118	.028
<i>Non-verbal</i>		
Rey-O Complex Figure Test		
Immediate recall	-.167	-.197
Delayed recall	-.130	-.184
Visuospatial		
Rey-O Complex Figure Test, copy	-.194	-.163
Block Design, scaled score	-.324**	-.251*
Bells test, omissions ^a	.120	.029
Language		
Boston Naming Test	-.123	-.037
Vocabulary, scaled score	.054	-.115
MMSE language score	-.096	-.087

^aSpearman correlations.

REM = rapid-eye-movement; PD = Parkinson's disease; EMG = Electromyography.

RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test; MMSE = Mini-Mental State Examination.

*** $p < 0.001$; ** = $p < 0.01$; * = $p < 0.05$.

Table 4. Mild cognitive impairment diagnosis frequency in PD patients

MCI subtypes	Combined PD-RBD	Combined PD-nRBD
	n = 53	n = 40
MCI total, n	35	9
MCI—single domain, n	13	3
<i>Amnesic MCI—single domain, n</i>	5	1
<i>Nonamnesic MCI—single domain, n</i>	8	2
Executive, n	8	2
MCI—multiple domain, n	22	6
<i>Nonamnesic MCI—multiple domain, n</i>	10	3
Attention and executive, n	3	1
Attention and visuospatial, n	0	0
Executive and visuospatial, n	2	2
Attention, executive and visuospatial, n	4	0
Attention, executive and language, n	1	0
<i>Amnesic MCI—multiple domain, n</i>	12	3
+ Attention, n	1	0
+ Executive, n	3	0
+ Attention and executive, n	4	0
+ Attention and visuospatial, n	0	1
+ Executive and visuospatial, n	4	2

PD-RBD = Parkinson's disease with REM sleep behavior disorder; PD-nRBD = PD without RBD;
MCI = Mild cognitive impairment.

Supplementary Table 1. Cognitive testing, variables, and normative data

Cognitive domains and neuropsychological tests	Variables and normative data	Criteria for defining impairment
Attention		Deficit in 2/4 variables
Digit Span ^a	Scaled score ^a	-
Trail Making Test, part A ^b	Time, sec ^c	-
Stroop Color-Word Test ^d	Condition 3-2 (time ^e , or errors ^e)	-
Executive functions		Deficit in 2/5 variables
Trail Making Test, part B ^b	Time, sec ^c ; B-A, sec	-
Stroop Color-Word Test ^d	Condition 4-3 (time ^e , or errors ^e)	-
Verbal Fluency, semantic (animals, fruits/vegetables) ^f	Number of words (1 min) ^g	-
Verbal Fluency, phonetic (P, F, L in French; F, A, S in English) ^f	Number of words (1 min) ^h	-
Episodic learning and memory		Deficit in 2/5 variables
<i>Verbal</i>		
RAVLT ⁱ	Sum of trials 1 to 5 ^j	-
	List B ^j	-
	Immediate recall ^j	-
	Delayed recall ^j	-
	Recognition ^j	-
<i>Non-verbal</i>		
Rey-O Complex Figure Test ^{k,l}	Immediate recall	-
	Delayed recall	-
Visuospatial		Deficit in 2/3 variables
Rey-O Complex Figure Test ^{k,l}	Copy, score/36	-
Block Design ^a	Scaled score ^a	-
Bells test ^o	Number of omissions ^o	-
Language		Deficit in 2/3 variables
Boston Naming Test ^p	Score/30 ^q	-
Vocabulary ^a	Scaled score ^a	-
MMSE, language items ^r	Score/8 ^s	-

RAVLT = Rey Auditory-Verbal Learning Test; MMSE = Mini-Mental State Examination; II = Naming; III = Interference; IV = Flexibility.

^aWechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale, 4th Ed. San Antonio TX: Harcourt Brace & Company; 2008.

^bArmy Individual Test Battery: Manual of Directions and Scoring. Washington DC: War Department, Adjutant General's Office; 1944.

^cTombaugh TN. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. Arch Clin Neuropsychol 2004; 19: 203-14.

^dBohnen N, Jolles J, Twijnstra A. Modification of the Stroop color word test improves differentiation between patients with mild head injury and matched controls. Clin Neuropsychol 1992; 6: 178-84.

^eThe mean and standard deviation for the control group were used as norms.

^fBenton AL, Sivan AB, Hamsher K deS, Varney NR, Spreen O. Contributions to Neuropsychological Assessment: A Clinical Manual. 2nd Ed. New York: Oxford University Press; 1994.

^gLucas JA, Ivnik RJ, Smith GE, Bohac DL, Tangalos EG, Graff-Radford NR, et al. Mayo's older Americans normative studies: category fluency norms. J Clin Exp Neuropsychol 1998; 20: 194-200.

- ^hTombaugh TN, Kozak J, Rees L. Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Arch Clin Neuropsychol* 1999; 14: 167-77.
- ⁱRey A. L'examen clinique en psychologie. Paris: Presses Universitaires de France; 1964.
- ^jSchmidt M. Rey Auditory-Verbal Learning Test. Los Angeles: Western Psychological Services; 1996.
- ^kRey A. L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. *Arch Psychol* 1941; 28: 286-340.
- ^lOsterrieth PA. Le test de copie d'une figure complexe: contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. *Arch Psychol* 1944; 30: 286-356.
- ^mSpeen O, Strauss E. A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary. New York: Oxford University Press; 1991.
- ⁿMachulda MM, Ivnik RJ, Smith GE, Ferman TJ, Boeve BF, Knopman D, et al. Mayo's Older Americans Normative Studies: Visual Form Discrimination and Copy Trial of the Rey-Osterrieth Complex Figure. *J Clin Exp Neuropsychol* 2007; 29: 377-84.
- ^oGauthier L, Dehaut F, Joanette Y. The Bells Test: a quantitative and qualitative test for visual neglect. *Int J Clin Neuropsychol* 1989; 22: 49-54. Abnormal score > 3.
- ^pKaplan E, Goodglass H, Weintraub S. Boston Naming Test. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
- ^qPersonal normative data;
- ^rFolstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state." A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-98.
- ^sAbnormal score < 7.

Supplementary Table 2. Demographic, clinical, and mood characteristics: original and replication PD cohorts

Variables	Original PD-RBD (n = 21)	Original PD-nRBD (n = 16)	<i>p</i> value	Replication PD-RBD (n = 32)	Replication PD-nRBD (n = 24)	<i>p</i> value
Sex men, n (%)	18 (86)	8 (50)	0.02	22 (69)	13 (54)	ns
Age, y	67.1 ± 8.2	65.4 ± 9.3	ns	68.4 ± 8.6	61.8 ± 7.8	0.003
Education, y	15.1 ± 3.5	15.8 ± 1.9	ns	14.1 ± 4.1	14.7 ± 3.6	ns
RBD duration, y	3.8 ± 3.5	-	-	4.3 ± 3.5	-	-
PD duration since diagnosis, y	5.9 ± 3.9	6.9 ± 4.7	ns ^a	6.2 ± 4.9	5.7 ± 4.1	ns ^a
Hoehn & Yahr stage	2.3 ± 0.9	2.3 ± 0.9	ns ^a	2.6 ± 0.8	2.0 ± 0.9	0.02 ^a
UPDRS part III 'on'	21.1 ± 7.1	18.8 ± 11.5	ns	24.4 ± 10.6	21.3 ± 8.6	ns
REM tonic EMG, %	63.9 ± 29.9	12.4 ± 13.9	0.00 ^a	59.1 ± 38.1	20.4 ± 28.9	0.00 ^a
REM phasic EMG, %	20.9 ± 13.6	10.8 ± 8.1	0.01 ^a	40.6 ± 21.7	16.8 ± 13.9	0.00 ^a
Levodopa equivalent dosage, mg	425.7 ± 370.2	404.4 ± 289.6	ns ^a	534.6 ± 421.5	370.0 ± 284.5	ns ^a
Levodopa use, n (%)	17 (81)	13 (81)	ns	26 (79)	19 (79)	ns
Dopamine agonist use, n (%)	12 (57)	9 (75)	ns	13 (41)	19 (79)	0.003
Antidepressant use, n (%)	3 (14)	2 (17)	ns	7 (21)	5 (21)	ns
Antianxiolytic use, n (%)	6 (27)	2 (17)	ns	13 (39)	5 (21)	ns
ISI scores	12.2 ± 6.5	8.2 ± 7.3	ns ^a	11.2 ± 6.1	12.5 ± 7.8	ns
ESS scores	9.1 ± 4.3	8.0 ± 4.1	ns	9.5 ± 5.3	10.4 ± 5.1	ns
BDI-II scores	9.3 ± 3.9	8.3 ± 6.3	ns ^a	12.1 ± 6.8	12.3 ± 7.9	ns
BAI scores	12.7 ± 8.0	9.0 ± 7.5	ns ^a	10.3 ± 9.1	9.9 ± 5.6	ns ^a
MMSE	28.6 ± 1.2	29.0 ± 1.0	ns ^a	27.7 ± 2.2	29.3 ± 0.8	0.001 ^a

Results are expressed as mean ± standard deviation. ^aNonparametric U Mann-Whitney test.

PD = Parkinson's disease; RBD = REM sleep behavior disorder; PD-RBD = PD with RBD; PD-nRBD = PD without RBD;

UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale; EMG = Electromyography; MMSE = Mini-Mental State Examination;

ISI = Insomnia Severity Index; ESS = Epworth Sleepiness Scale; BDI-II = Beck Depression Inventory second edition; BAI = Beck Anxiety Inventory.

Supplementary Table 3. Cognitive performance in PD-RBD patients according to gender

Cognitive domains and tests	PD-RBD men (n = 40)	PD-RBD women (n = 13)	p value
Attention			
Digit Span, scaled score	10.0 ± 2.3	8.5 ± 1.8	ns
Trail Making Test part A, time, sec ^a	56.4 ± 24.8	54.5 ± 24.3	ns
Stroop color-word test			
III-II time, sec ^a	78.6 ± 39.5	82.4 ± 35.6	ns
III-II errors ^a	3.3 ± 4.5	2.8 ± 5.6	ns
Executive functions			
Trail Making Test part B, time, sec ^a	162.0 ± 86.5	175.7 ± 101.6	ns
Part B – part A, time, sec ^a	105.6 ± 70.0	121.2 ± 87.6	ns
Stroop Color-Word Test			
IV-III time, sec ^a	32.8 ± 22.5	29.0 ± 44.7	ns
IV-III, errors ^a	4.6 ± 4.6	8.4 ± 7.1	ns
Verbal fluency			
Semantic	27.5 ± 7.4	29.4 ± 7.7	ns
Letter	31.7 ± 12.2	30.2 ± 9.4	ns
Episodic learning and memory			
<i>Verbal</i>			
RAVLT			
Sum of trials 1 to 5	35.6 ± 10.4	43.5 ± 11.4	0.01
List B	4.2 ± 1.8	4.2 ± 1.9	ns
Immediate recall	6.4 ± 3.0	8.1 ± 3.8	ns
Delayed recall	6.7 ± 3.1	9.1 ± 3.6	0.01
Recognition	12.4 ± 2.5	13.8 ± 1.7	0.04
<i>Non-verbal</i>			
Rey-O Complex Figure Test			
Immediate recall	13.2 ± 6.4	13.5 ± 7.5	ns
Delayed recall	12.2 ± 6.3	12.2 ± 6.8	ns
Visuospatial			
Rey-O Complex Figure Test, copy	27.8 ± 5.8	27.2 ± 6.5	ns
Block Design, scaled score	9.0 ± 2.2	8.6 ± 4.4	ns
Bells test, omissions ^a	3.8 ± 3.0	2.0 ± 2.2	0.05
Language			
Boston Naming Test	28.5 ± 1.7	28.6 ± 2.3	ns
Vocabulary, scaled score	10.0 ± 1.8	10.7 ± 2.3	ns
MMSE language score	7.7 ± 0.6	7.8 ± 0.6	ns

Results are expressed as mean ± standard deviation. ^alog transformations.

PD = Parkinson's disease; PD-RBD = PD with REM sleep behavior disorder;

PD-nRBD = PD without RBD; RAVLT = Rey Auditory-Verbal Learning Test;

MMSE = Mini-Mental State Examination.

Supplementary Table 4. Cognitive performance in PD-RBD patients according to RBD onset

	RBD onset before PD diagnosis	RBD onset at the same time/after PD diagnosis	
Cognitive domains and tests	(n = 28)	(n = 25)	<i>p</i> value
Attention			
Digit Span, scaled score	9.5 ± 2.7	9.8 ± 1.8	ns
Trail Making Test part A, time, sec ^a	55.3 ± 16.3	56.6 ± 31.6	ns
Stroop color-word test			
III-II time, sec ^a	83.8 ± 35.1	75.0 ± 41.6	ns
III-II errors ^a	3.0 ± 3.9	3.3 ± 5.5	ns
Executive functions			
Trail Making Test part B, time, sec ^a	173.0 ± 79.0	156.8 ± 101.2	ns
Part B – part A, time, sec ^a	117.7 ± 73.4	100.2 ± 76.6	ns
Stroop Color-Word Test			
IV-III time, sec ^a	37.4 ± 33.1	26.7 ± 25.2	ns
IV-III, errors ^a	6.1 ± 7.2	5.3 ± 3.7	ns
Verbal fluency			
Semantic	26.0 ± 5.8	30.2 ± 8.5	ns
Letter	28.1 ± 8.9	34.8 ± 13.1	0.05
Episodic learning and memory			
<i>Verbal</i>			
RAVLT			
Sum of trials 1 to 5	34.3 ± 11.1	41.2 ± 10.1	ns
List B	3.9 ± 1.9	4.4 ± 1.6	ns
Immediate recall	6.1 ± 3.0	7.5 ± 3.5	ns
Delayed recall	6.8 ± 3.1	7.8 ± 3.6	ns
Recognition	12.2 ± 2.8	13.4 ± 1.7	ns
<i>Non-verbal</i>			
Rey-O Complex Figure Test			
Immediate recall	12.2 ± 5.4	14.5 ± 7.8	ns
Delayed recall	10.8 ± 5.5	13.9 ± 7.0	ns
Visuospatial			
Rey-O Complex Figure Test, copy	27.9 ± 3.9	27.4 ± 7.7	ns
Block Design, scaled score	9.0 ± 2.1	8.8 ± 3.5	ns
Bells test, omissions ^a	3.3 ± 3.1	3.5 ± 2.8	ns
Language			
Boston Naming Test	27.7 ± 2.0	29.8 ± 0.4	0.01
Vocabulary, scaled score	9.9 ± 2.0	10.5 ± 2.0	ns
MMSE language score	7.7 ± 0.7	7.8 ± 0.5	ns

Results are expressed as mean ± standard deviation. ^alog transformations.

PD = Parkinson's disease; PD-RBD = PD with REM sleep behavior disorder;

PD-nRBD = PD without RBD; RAVLT = Rey Auditory-Verbal Learning Test;

MMSE = Mini-Mental State Examination.

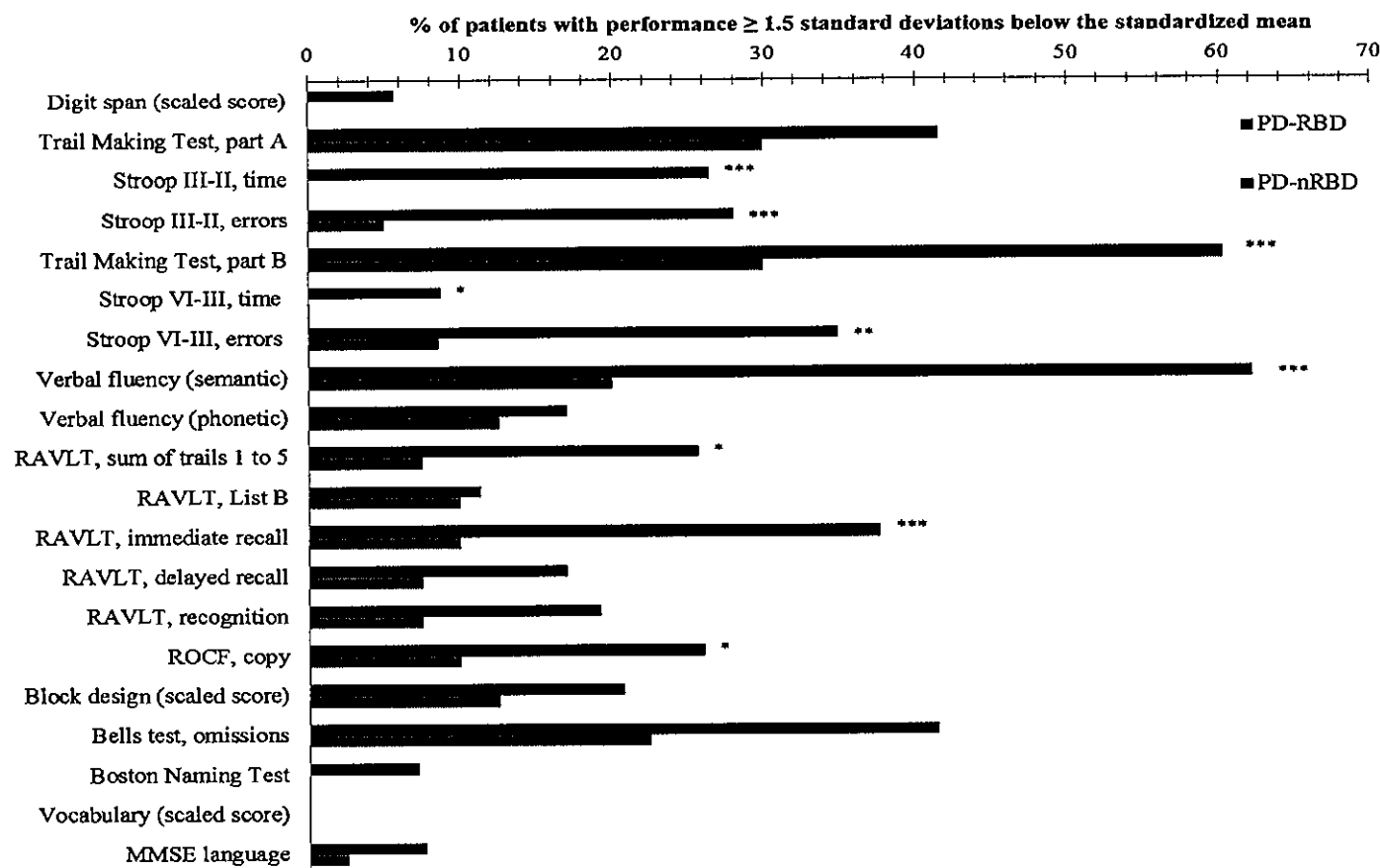


Figure 1. Percentage of patients with impaired performance on neuropsychological tests.

*** $p < 0.000$; ** $p < 0.01$; * $p < 0.05$.

RAVLT = Rey Auditory-Verbal Learning Test; ROCF = Rey-O Complex Figure; Stroop components: II = Naming, III = Interference, IV = Flexibility; MMSE = Mini-Mental State Examination.

PD = Parkinson's disease; RBD = rapid eye movement sleep behavior disorder; PD-RBD = PD with RBD; PD-nRBD = PD without RBD.

CHAPITRE III

DISCUSSION GÉNÉRALE

Cette recherche avait pour objectif principal d'évaluer le lien entre le TCSP et le déclin cognitif dans la MP. Plus spécifiquement, nous voulions documenter les atteintes cognitives et la fréquence du TCL au sein d'une cohorte de patients avec la MP avec et sans TCSP, et un groupe de sujets sains. Nos résultats indiquent une forte association entre la présence d'un TCSP et celle de déficits cognitifs dans la MP. En effet, à l'aide d'une évaluation neuropsychologique exhaustive, nous avons identifié des performances plus faibles aux tests mesurant l'attention, les fonctions exécutives, l'apprentissage et la mémoire épisodique verbale, ainsi que les fonctions visuospatiales chez les patients atteints d'une MP avec un TCSP concomitant. De plus, sur la base des nouveaux critères diagnostiques du TCL dans la MP proposés par la *MDS Task Force*, nous avons documenté une fréquence de TCL presque trois fois plus élevée dans la MP avec un TCSP concomitant, comparativement aux patients avec une MP sans TCSP. La proportion de patients avec un DCS était également significativement plus élevée chez les patients avec un TCSP (89% vs. 58%). Par ailleurs, des activités électromyographiques toniques et phasiques élevées en SP ont été associées à des performances plus faibles aux tâches évaluant les fonctions exécutives, attentionnelles, mnésiques et visuospatiales. Finalement, les patients avec une MP sans TCSP ont eu des performances comparables aux sujets sains sur l'ensemble des tests neuropsychologiques. En somme, nos résultats montrent que le TCSP est fortement lié au déclin cognitif dans la MP.

Trouble comportemental en sommeil paradoxal et la cognition dans la maladie de Parkinson

Nos résultats supportent ceux d'autres études qui ont rapporté des atteintes cognitives plus importantes chez les patients avec une MP et un TCSP concomitant, comparativement aux patients avec une MP sans TCSP (Sinforiani et al., 2006; Gagnon et al., 2009; Marques et al., 2010; Naismith et al., 2011; Wang et al., 2010; Erro et al., 2012; Chahine et al., 2016; Zhang et al., 2016; Gong et al., 2014). Par contre, nos résultats vont également à l'encontre de plusieurs études qui suggèrent que la présence d'un TCSP dans la MP n'est pas associée à des altérations cognitives plus sévères (Plomhause et al., 2013; Bugalho et al., 2011; Lavault et al., 2010; Yoritaka et al., 2009; Benninger et al., 2008; Lee et al., 2010; Sixel-Döring et al., 2014; Neikrug et al., 2014). Par exemple, Plomhause et collaborateurs (2013) n'ont pas trouvé d'association entre la présence du TCSP chez des patients récemment diagnostiqués avec la MP (environ 1 an), et des difficultés cognitives plus marquées que chez des patients avec une MP sans TCSP. Toutefois, dans cette étude, un stade plus précoce de la maladie pourrait expliquer l'absence de déficits cognitifs. De plus, la petite taille de l'échantillon ($n = 57$) pourrait affecter la puissance statistique de l'étude, et expliquer l'absence de résultats statistiquement significatifs. Dans d'autres études, le TCSP n'a pas été confirmé avec un PSG (Bugalho et al., 2011; Lavault et al., 2010; Yoritaka et al., 2009; Lee et al., 2010), réduisant la sensibilité du diagnostic et augmentant la possibilité de faux-négatifs. Par ailleurs, ces mêmes études, qui ont conclu à l'absence d'une association entre les déficits cognitifs et la présence du TCSP dans la MP, ont basé les performances cognitives de leurs patients sur les scores du MMSE (Bugalho et al., 2011; Lavault et al., 2010; Yoritaka et al., 2009; Lee et al., 2010) ou du MoCa (Neikrug et al., 2014). Toutefois, le MMSE a une faible sensibilité et spécificité pour détecter une altération cognitive dans la MP, augmentant le risque de faux négatifs et de faux

positifs (Villeneuve et al., 2011; Hoops et al. 2009; Dubois et al., 2007), et pouvant expliquer l'absence d'association trouvée entre les déficits cognitifs dans la MP concomitante au TCSP. Notre étude a pris en considération plusieurs limites méthodologiques attribuées à ces travaux, comme l'utilisation d'outils peu sensibles pour la détection d'un déclin cognitif dans la MP, l'absence d'un examen polysomnographique (PSG) pour confirmer le diagnostic du TCSP, l'absence d'un groupe contrôle composé de sujets sains et la petite taille des échantillons étudiés.

Comparativement aux patients avec une MP sans TCSP et aux sujets sains, les patients ayant une MP avec TCSP concomitant présentent des difficultés dans plusieurs domaines cognitifs. Tout d'abord, on note une atteinte importante des fonctions exécutives et attentionnelles. Plus spécifiquement, la mémoire de travail, la capacité à générer rapidement de l'information verbale sous contraintes sémantique et phonétique, l'inhibition des réponses automatiques et la flexibilité mentale sont affectées. Par ailleurs, il se peut que les difficultés attentionnelles et exécutives soient caractérisées par une lenteur de la vitesse du traitement de l'information, tel que suggéré par des temps de complétion plus longs sur plusieurs tâches impliquant les fonctions exécutives et d'attention (par exemple, des temps plus longs sur le test Trail Making Test, partie A et B, ainsi que lors des conditions de dénomination de couleurs et de lecture de mots du Stroop). Toutefois, une étude réalisée dans notre laboratoire suggère que la lenteur du traitement de l'information n'est pas un facteur déterminant des troubles cognitifs chez les patients avec une MP et un TCSP (Gagnon et al., 2009). Par ailleurs, la présence de troubles attentionnels et exécutifs dans la MP est bien documentée (Kehagia et al., 2010; Williams-Gray et al., 2009; Gratwicke et al. 2015). Toutefois, nos résultats montrent que ce sont principalement les patients avec un TCSP qui sont à risque d'avoir de telles difficultés.

Les difficultés attentionnelles et exécutives dans la MP sont associées à des atteintes du réseau fronto-striatal dopaminergique (substance noire), impliqué principalement dans la flexibilité mentale et la mémoire de travail (Gratwicke et al., 2015). En effet, une hypoactivation du réseau fronto-striatal impliquant une co-activation du cortex préfrontal dorsolatéral et ventrolatéral, avec le thalamus et le striatum, a été observée lors d'études en IRMf (Monchi et al., 2007). Des atteintes sont également observées au niveau du réseau mésocortical dopaminergique (aire tegmentale ventrale), aussi impliqué dans le fonctionnement exécutif, plus précisément la flexibilité mentale (Gratwicke et al., 2015). Cependant, des dysfonctions des réseaux cholinergiques (noyau basal de Meynert et noyaux pédonculopontin) et noradrénergiques (locus coeruleus) seraient également associées aux déficits attentionnels rapportés dans la MP, impliquant l'orientation et le contrôle exécutif de l'attention (Gratwicke et al., 2015).

Le TCSP partage une pathophysiologie commune avec la MP, impliquant plusieurs noyaux du tronc cérébral, comme le locus coeruleus, les noyaux tegmentaires pédonculopontins et latérodorsaux, les noyaux du raphé et la substance noire (Boeve et al., 2007). Cette association est possiblement un marqueur d'une neurodégénérescence plus sévère, impliquant plusieurs régions sous-corticales et systèmes de neurotransmetteurs liés à la cognition (Boeve et al., 2007; Chahine et al., 2016). Une récente étude a montré une réduction du volume au niveau du tegmentum pontomésencéphalique, de la formation réticulée médullaire, de l'hypothalamus, du thalamus, du putamen, de l'amygdale et du cortex cingulaire antérieur chez les patients avec une MP et un TCSP concomitant (Boucetta et al., 2016), pouvant expliquer la présence de déficits exécutifs et attentionnels plus sévères chez cette population. De plus, la présence du TCSP dans la MP est associée à une dégénérescence cholinergique progressive au niveau des régions

néocorticale, limbique et thalamique, qui n'est pas observée dans la MP sans TCSP (Kotagal et al., 2012).

Nous avons également observé une performance déficitaire en mémoire épisodique verbale en lien avec le TCSP. Des résultats similaires ont été rapportés précédemment par d'autres chercheurs (Postuma et al., 2012b; Chahine et al., 2016). Dans la MP, les patients ont surtout de la difficulté à récupérer l'information spontanément, alors qu'ils bénéficient significativement de l'indigage, suggérant que les processus de rappel libre sont atteints, alors que les processus d'emmagasiner des informations demeurent mieux préservés (Costa et al., 2014). En effet, les déficits mnésiques observés dans notre échantillon sont principalement au niveau du rappel libre immédiat et différé, alors que la reconnaissance est mieux préservée. Ces difficultés en rappel libre pourraient être attribuables à des difficultés attentionnelles et à un manque d'initiation de stratégies de récupération de l'information. Étant de nature plutôt exécutive, elles pourraient s'expliquer par des dysfonctions au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral et du réseau fronto-striatal, impliquant les systèmes dopaminergiques (Gratwicke et al., 2015). De plus, selon le modèle de Braak, aux stades 3 et 4 de la MP, les noyaux magnocellulaires cholinergiques au niveau du prosencéphale basal seraient affectés par des corps de Lewy, pouvant expliquer l'association entre les difficultés plus marquées au niveau exécutif et de l'apprentissage chez les patients avec un MP et un TCSP (Braak et al., 2003).

En ce qui concerne les capacités en mémoire non-verbale, nous n'avons pas observé de différence entre nos deux groupes (malgré une performance moindre des patients avec une MP et un TCSP), ce qui va à l'encontre des autres études (Gawrys et al., 2008; Watson & Leverenz, 2010; Muslimović et al., 2005). Ces résultats sont

surprenants, puisque comme sur la tâche de mémoire épisodique verbale, nous nous serions attendus à des difficultés de récupération en mémoire épisodique non-verbale. Cependant, il est reconnu que la dénervation au niveau des systèmes cholinergiques soit associée à un profil de déficits à prédominance visuospatiale et mnésique (Gratwicke et al., 2015). Il est possible que dans notre échantillon, les patients avaient davantage des atteintes au niveau du réseau fronto-striatal dopaminergique, plutôt qu'au niveau du réseau cholinergique, expliquant l'absence de difficultés marquées en mémoire épisodique non-verbale.

Par contre, les structures cérébrales associées aux processus d'encodage et de récupération impliquent le lobe temporal médian (l'hippocampe, le parahippocampe, le cortex enthorinal et périrhinal et l'amygdale), ainsi que des mécanismes cholinergiques impliquant le noyau basal de Meynert, et ces mécanismes seraient atteints dans un stade plus avancé de la MP, associé à la démence (Levy et al., 2002; Gratwicke et al., 2015). De plus, les différences auraient peut-être été significatives avec un plus grand échantillon de sujets.

Les fonctions visuospatiales sont également atteintes chez les patients une MP et un TCSP. Les résultats d'une étude de Marques et al. (2010) suggèrent que les performances plus faibles des patients avec une MP et un TCSP et des patients avec un TCSP idiopathique, sur des tâches visuospatiales, pourraient être expliquées par une diminution de la perception visuelle causée par des difficultés dans l'identification des contours d'une figure. Leurs résultats montrent qu'indépendamment de la MP, le TCSP est associé à des déficits d'identification d'objet, une fonction qui dépend de la voie visuelle ventrale, suggérant un substrat non-dopaminergique (cholinergique) pour ces difficultés visuelles (Marques et al., 2010). Cependant, les performances plus faibles sur le sous-test des blocs et la

copie de la Figure complexe de Rey, impliquant la planification et l'organisation d'éléments visuels, peuvent également être expliquées par des difficultés au niveau des fonctions exécutives.

Les déficits au niveau du langage ne sont pas les plus documentés dans la MP (Watson & Leverenz, 2010). Dans notre étude, ce domaine cognitif n'a pas été évalué en profondeur. Certaines études ont rapporté des difficultés sur des tâches de fluence verbale, bien que cette capacité soit également attribuable au fonctionnement exécutif (Watson & Leverenz, 2010). Toutefois, Hochstadt et collaborateurs (2006) ont étudié la compréhension orale chez des patients avec une MP, et ils ont démontré des difficultés de compréhension de phrases contenant des propositions relatives (propositions subordonnées). Ces difficultés seraient également de nature exécutive, impliquant la flexibilité cognitive ou l'inhibition, s'expliquant par les lésions du système fronto-striatale. Par ailleurs, des déficits au niveau de la mémoire de travail verbale peuvent affecter la compréhension de longues phrases dans lesquelles deux mots syntaxiquement reliés sont discontinus, ou loin l'un de l'autre (*long-distance dependencie*) (Hochstadt et al., 2006). Ces résultats suggèrent que la présence de déficits exécutifs affecte également la compréhension orale d'information plus complexe dans la MP. Toutefois, nous n'avons pas évalué cette fonction dans notre échantillon de patients.

Des analyses supplémentaires suggèrent que les deux marqueurs PSG du TCSP, soit une activité EMG phasique et tonique excessive lors du SP, sont associés à des performances plus faibles sur plusieurs tests neuropsychologiques. Une activité EMG tonique excessive est associée à des performances plus faibles sur des tâches impliquant l'attention et le fonctionnement exécutif (plus précisément la flexibilité mentale et la fluence verbale sémantique); les fonctions de mémoire épisodique

verbale (plus précisément le rappel immédiat); et les habiletés d'organisation visuospatiale. D'autre part, l'activité EMG phasique excessive est associée à des performances plus faibles sur des tâches impliquant l'attention et le fonctionnement exécutif (impliquant la flexibilité mentale et la fluence verbale sémantique), la mémoire verbale (sensibilité à l'interférence), et les habiletés d'organisation visuospatiales. De plus, un pourcentage significativement plus élevé de patients avec une MP et un TCSP ont eu des performances cliniquement déficitaires sur des tâches mesurant l'attention, le fonctionnement exécutif, la mémoire épisodique verbale et les fonctions visuospatiales, comparativement aux patients avec une MP sans TCSP. Ces résultats supplémentaires confirment l'association que nous avons trouvée entre les atteintes cognitives et la présence d'un TCSP concomitant à la MP.

Nos analyses supplémentaires montrent également que les hommes avec une MP et un TCSP performant moins bien que les femmes avec une MP et un TCSP, plus spécifiquement au niveau du fonctionnement mnésique verbal. Des études ont montré que dans la population générale que les hommes ont des performances généralement plus faibles que les femmes sur les tâches évaluant la mémoire verbale (Herlitz et al., 1999; Lewin et al., 2001), suggérant un effet du genre sur les capacités d'apprentissage en mémoire verbale. Bien que les femmes aient de meilleures performances que les hommes sur les tâches de mémoire épisodique, il n'y a aucune différence statistiquement significative entre les hommes et les femmes sur les mesures impliquant la mémoire sémantique ou l'amorçage (Herlitz et al., 1997). Cependant, les femmes ont également de meilleures performances sur les tâches impliquant peu ou aucun traitement verbal, comme la reconnaissance d'odeurs inconnues ou de visages (Herlitz et al., 2008). En revanche, les hommes ont de meilleures performances sur des tâches de mémoire épisodique qui impliquent un traitement visuospatial. Ces résultats suggèrent que la mémoire

épisodique dépendrait possiblement de la nature et de la salience émotionnelle du stimulus à mémoriser. Donc, si le matériel est verbal ou plus saillant pour les femmes, elles auront de meilleurs résultats que les hommes, alors que les hommes surpassent les femmes sur une tâche visuospatiale qui implique, par exemple, se souvenir d'un trajet routier (Herlitz et al., 2008). Une étude utilisant la TEP suggère un plus grand influx sanguin latéralisé dans le lobe temporal gauche, chez les femmes ayant de meilleures performances sur des tâches de mémoire épisodique verbale, alors qu'aucune corrélation n'a été observée entre les performances des hommes et un influx sanguin supérieur dans cette région (Ragland et al., 2000). En somme, on note des différences au niveau environnemental et structurel qui pourraient expliquer les différences de genre sur les performances en mémoire épisodique.

Par ailleurs, nos résultats supplémentaires suggèrent également que le moment d'apparition du TCSP, soit avant le diagnostic de la MP plutôt que pendant ou après, serait lié à des performances cognitives plus faibles, surtout dans les capacités de dénomination d'images et de fluence verbale phonologique. Bien que les résultats pour la tâche de dénomination d'images doivent être interprétés avec précaution due à un grand nombre de données manquantes, ceux-ci supportent que la présence du TCSP avant l'apparition de la MP augmente le risque d'atteintes cognitives. Il est bien connu que les patients avec un TCSP idiopathique ont des atteintes cognitives et un risque élevé de développer un TCL (Gagnon et al., 2009). Plusieurs études montrent également des atteintes sous-corticales et corticales dans le TCSP idiopathique (Iranzo et al., 2010; Rahayel et al., 2015; Rodrigues-Brazête et al., 2013; Vendette et al., 2012). Ces résultats suggèrent une neurodégénérescence plus sévère et étendue chez les patients avec une MP qui ont développé le TCSP avant l'apparition des symptômes moteurs servant au diagnostic de la MP.

Trouble cognitif léger et déclin cognitif subjectif

Les critères du TCL ont été établis par Petersen (2004). Dans la population générale (non parkinsonienne), le TCL est décrit comme un état intermédiaire entre le fonctionnement cognitif normal et la démence, où l'individu a des déficits dans au moins un domaine cognitif, caractérisé par 1.5 écart-type sous la norme en fonction de l'âge et du niveau d'éducation de la personne. Toutefois, ces déficits ne doivent pas affecter le fonctionnement quotidien de l'individu (Petersen et al., 2004). Par ailleurs, le TCL se caractérise par quatre sous-types, soit amnésique ou non amnésique, à domaine unique, ou à domaine multiples (lorsque plus d'un domaine cognitif est atteint) (Petersen et al., 2014). La prévalence moyenne de la TCL dans la population générale est de 19%, variant entre 7.7% et 42% (Petersen et al., 2014).

Un manque de consensus dans la littérature scientifique portant sur les critères diagnostic du TCL dans la MP a mené à des prévalences variables du TCL dans cette population (11-38%). Le *Task Force* de la *Movement Disorder Society* (MDS) a donc établi des critères diagnostiques spécifiques pour la MP, impliquant un diagnostic de la MP basé sur la *UK PD Brain Bank Criteria*, et deux niveaux de critères diagnostics : soit le niveau I (relativement similaire aux critères diagnostics du TCL proposés par Peteresen), et le niveau II, qui implique une évaluation neuropsychologique plus approfondie, impliquant des déficits sur au moins deux tests neuropsychologiques, dans au moins deux domaines cognitifs (Litvan et al., 2012).

Une revue de littérature suggère qu'au sein de la population générale, la neuropathologie du TCL est très hétérogène, impliquant des conditions sous-

jacentes multiples (ex. l'apparition de plaques séniles, des changements vasculaires, des atteintes neurochimiques variables, etc.) (Stephan et al., 2012). Dans la MP, des études en neuroimagerie montrent des hypoactivations au niveau des régions frontales et pariétales (Huang et al., 2007), incluant la jonction temporo-pariéto-occipital (Hosokai et al., 2009), du gyrus angulaire, de la région orbito-frontale et frontale antérieure (González-Redondo et al., 2014), ainsi que des atrophies au niveau des aires précentrale et motrice supplémentaire (González-Redondo et al., 2014) en lien avec la présence d'un TCL. Des atrophies au niveau du lobe temporal médian et de l'hippocampe, ainsi que de la matière blanche et grise au niveau préfrontal et pariétal ont également été rapportées chez des patients avec une MP et un TCL (Weintraub et al., 2011).

Nos résultats montrent également que le TCL est plus fréquent chez les patients avec une MP concomitante au TCSP, comparativement aux patients avec une MP sans TCSP, ce qui suggère que le TCSP dans la MP est un facteur de risque important dans le développement d'un TCL. Dans notre étude, la proportion de TCL parmi les patients avec une MP sans TCSP (23%) est consistante avec d'autres études (11 et 38%) (Litvan et al., 2012; Postuma et al., 2012b; Marras et al., 2013), tandis que la proportion de TCL chez les patients ayant une MP avec TCSP (66%) est nettement supérieure ce qui corrobore la proportion rapportée par une autre étude (Zhang et al., 2016). Le sous-type prédominant de TCL dans la MP concomitante à un TCSP est de type amnésique à domaines multiples, suivi du sous-type non-amnésique à domaines multiples, avec des dysfonctions attentionnelles et exécutives prédominantes. Toutefois, parmi les patients avec une MP sans TCSP, le sous-type de TCL prédominant est de type non-amnésique à domaine unique, avec principalement des atteintes exécutives/attentionnelles. D'autres études supportent nos résultats (Erro et al., 2012; Aarsland et al., 2010; Litvan et al., 2011).

Le DCS est un concept récent qui représenterait les premières manifestations symptomatiques de la maladie d'Alzheimer. Toutefois, le DCS serait peu spécifique, grandement influencé par des conditions psychiatriques (ex. anxiété et dépression), neurologiques, des traits de personnalité, l'abus de substance et de médication, ainsi que par le bagage culturel d'un individu (Jessen et al., 2014). Un groupe d'experts ont établi des lignes directrices afin de guider et uniformiser la recherche dans le domaine du DCS (Jessen et al., 2014). Les critères de recherche incluent la définition suivante : se caractérise par (1) la perception d'un déclin de la performance cognitive dans la vie quotidienne, en comparaison avec un statut cognitif précédemment normal, et sans que le déclin soit associé à un événement majeur; (2) des performances cognitives normales, pour l'âge et le niveau d'éducation, sur des tests neuropsychologiques standardisés. Les critères d'exclusion sont : (1) l'absence d'un TCL, d'une maladie d'Alzheimer et d'autres formes de démence; (2) ainsi que l'absence de troubles psychiatriques, neurologiques, médicaux ou d'abus de substance et de médication. Le DCS précéderait le TCL de jusqu'à quinze ans (Reisberg & Gauthier et al., 2008). Par ailleurs, Perrotin et ses collègues (2015) ont réalisé la première étude en neuroimagerie investiguant l'hippocampe chez des individus avec un DCS. Ils ont montré une atrophie au niveau des aires hippocampiques dans le DCS similaires à celle des patients avec une maladie d'Alzheimer.

Le DCS a été très peu étudié dans la MP. Une étude longitudinale suggère que parmi 13% (n = 10/76) des patients avec un MP qui rapportaient des plaintes mnésiques et qui n'avait pas de TCL au temps de base, 25% (n = 2/8) ont développé un TCL sur une période de 2 ans (Erro et al., 2014). Les auteurs mentionnent s'être intéressés aux plaintes mnésiques, puisque les déficits cognitifs associés aux régions cortico-postérieures sont un plus grand prédicteur de démence que les déficits cognitifs associés aux régions fronto-striales (Williams-Gray et al.,

2009). Une seconde étude réalisée avec un échantillon plus grand a rapporté que sur une période de 2 ans, 44% (n = 25) des patients avec la MP qui avaient un DCS ont développé un TCL, comparativement à 10% (n = 21) des patients avec une MP sans DCS (Hong et al., 2014). En somme, nos résultats suggèrent une proportion de DCS significativement plus élevée chez les patients avec une MP et un TCSP, renforçant le lien entre le TCSP et le risque de déclin cognitif dans la MP, même chez les patients ayant une cognition normale. Nos résultats supportent que le TCSP contribue de façon significative au déclin des fonctions cognitives, chez les patients atteints de la MP, ainsi qu'au développement d'un TCL et d'un DCS chez cette population.

Démence

Tout comme dans population générale, le TCL est un facteur de risque de la démence dans la MP (Petersen et al., 2014; Palavra et al., 2013). Dans la population générale, la prévalence de la démence varie entre 5-10% chez les individus âgés de 65 ans et plus (Hugo & Ganguli, 2014). Toutefois, la prévalence de la démence au sein de la MP est de 4 à 5 fois plus élevée qu'au sein de la population générale (Aarsland & Kurz, 2010). Les études transversales ont suggéré une prévalence d'environ 30% de démence dans la MP (Aarsland & Kurz, 2010; Riedel et al., 2010; Anang et al., 2014). Les études longitudinales suggèrent qu'entre 75 à 80% des patients avec la MP vont développer une démence sur une période de 15-20 ans (Hely et al., 2008; Riedel et al., 2010; Aarsland & Kurz, 2010). Par ailleurs, des études en neuroimagerie montrent que les patients avec une MP et une démence présentent des atrophies au niveau des lobes pariétaux, du cortex entorhinal, de l'hippocampe, du cortex préfrontal et du cortex cingulaire postérieur des atteintes

similaires à celles observées chez des patients avec une MP et un TCL (Boucetta et al., 2016; Weintraub et al., 2011). Les déficits cognitifs chez cette population pourraient également être attribuables aux dénervations des systèmes cholinergiques, particulièrement au niveau du cortex pariétal, mettant en lien l'incidence de la démence chez les patients atteints de la MP manifestant des déficits cortico-postérieurs (Williams-Gray et al., 2009). D'autres prédictors de la démence dans la MP sont : un âge plus avancé, l'hypotension orthostatique, la présence d'hallucinations visuelles, la perte de la vision en couleur, une atteinte plus sévère au niveau de la démarche, la dépression, la présence d'un DCS, d'un TCL et d'un TCSP (Anang et al., 2014; Neikrug et al., 2014).

Des études longitudinales ont montré que la présence d'un TCSP concomitant à la MP serait un facteur de risque important de la démence (Nomura et al., 2013; Postuma et al., 2012b; Marion et al., 2008; Anang et al., 2014). De ce fait, la présence d'un TCSP dans la MP augmenterait le risque de développer une démence. Postuma et collaborateurs (2012b) ont observé que quatre ans après l'évaluation initiale, 48% (n = 27) des personnes atteintes d'une MP concomitante au TCSP ont développé une démence, alors qu'aucun des patients atteints de la MP sans TCSP concomitant n'en a développé une. Par ailleurs, tous les patients qui ont développé une démence avaient initialement un TCL. Anang et collaborateurs (2014) ont poursuivi cette auprès d'un plus grand échantillon et ils ont montré que chez les patients avec une MP et un TCSP concomitant à l'évaluation de base (n = 47), 43% d'entre eux ont développé une démence sur une période de 4 ans, comparativement à 3% des patients avec une MP sans TCSP (n = 33). Par conséquent, nos résultats suggèrent que le TCSP n'est pas seulement un facteur de risque important du TCL, mais également de la démence.

Pathophysiologie du TCSP dans la MP

Le TCSP résulte d'altérations au niveau des structures impliquées dans le maintien de l'inhibition de l'activité EMG tonique et phasique durant le SP. Les structures impliquées dans l'inhibition du SP (*REM-off*) se situent au niveau du tronc cérébral, plus précisément au niveau de la substance grise périaqueducale ventrale et le tegmentum pontin latéral. Ces régions sont activées par des projections noradrénergiques (locus coeruleus), sérotoninergiques (noyaux du Raphé) et de l'hypothalamus latéral. Les régions impliquées dans l'activation du SP (*REM-on*) sont le noyau sublatérodorsal et le précoeruleus, ainsi que le noyau préoptique ventrolatéral, les noyaux tegmentaires latérodorsaux et pédonculopontins (Boeve, 2010). Les régions *REM-on* et *REM-off* sont mutuellement inhibitrices. De plus, deux systèmes moteurs sont impliqués dans le SP : un responsable de l'atonie musculaire en SP et un second responsable de la suppression de l'activité motrice (Shouse et al., 1992). Des lésions du noyau sublatérodorsal et de la formation réticulaire magnocellulaire entraînent une désinhibition des neurones moteurs au niveau du système nerveux central, ce qui entraîne une augmentation de l'activité EMG tonique pendant le SP (Boeve et al., 2007; Luppi et al., 2013). Des lésions au niveau du mésencéphale et des noyaux tegmentaires pontins pourraient également intervenir dans le TCSP (Provini et al., 2004). Le TCSP est donc un trouble associé à des altérations neuronales de ces régions, en plus d'une dégénérescence plus rapide de la substance noire (Bugalho & Viana-Baptista, 2013), du thalamus, de l'hypothalamus, du prosencéphale basal et du cortex frontal (Boeve, 2010).

Selon le modèle de Braak et collaborateurs (2003), le TCSP serait lié au stade 2 du modèle, impliquant la progression rostrale vers le bulbe rachidien et le tegmentum pontique, affectant le locus coeruleus (système noradrénergique), le noyau raphé

inférieur (système sérotoninergique) et la formation réticulaire magnocellulaire (système cholinergique). Les dysfonctions au stade 2 expliqueraient ainsi la perte d'atonie musculaire en SP et les manifestations du TCSP dans la MP. Par ailleurs, cette séquence temporelle justifierait également l'apparition des symptômes du TCSP avant le parkinsonisme (stade 3-4) et la démence (stade 5-6) (Boeve, 2010).

Il existe deux sous-types de MP sur la base de la présentation des symptômes moteurs : un à tremblements prédominants et l'autre de forme akinéto-rigide. Sur le plan pathophysiologique, le sous-type à tremblements prédominants se caractérise par des corps de Lewy au niveau du tronc cérébral et du système limbique, impliquant également une dégénérescence neuronale au niveau de la substance noire médiane qui projette au striatum dorsolatéral et au thalamus ventromédian, causant une hyperactivité au niveau des projections thalamomotrices et cérébrales (Jellinger, 2002). Le sous-type akinéto-rigide se caractérise par des atteintes néocorticales, est serait également associé à la démence (Selikhova et al., 2009), ainsi qu'à une dégénérescence dopaminergique plus sévère au niveau de la substance noire ventrolatérale, et du putamen postérieur, associé à l'inhibition de la voie thalamocorticale glutaminergique (Jellinger, 2002). Par ailleurs, le sous-type akinéto-rigide serait associé à la présence de plaques bêta-amyloïde (A β) et d'angiopathie amyloïde, contrairement au sous-type à tremblement prédominant (Selikhova et al., 2009). Deux autres sous-groupes basés sur la durée de la MP ont été suggérés, soit : à début précoce ou à progression rapide (Selikhova et al., 2009). Des études suggèrent que le sous-type à tremblements prédominants serait associé à une progression plus lente de la MP, ainsi qu'à un meilleur pronostic (Marras et al., 2002; Romenets et al., 2012), et serait moins fréquent chez les patients avec une MP et un TCSP concomitant (Postuma et al., 2008).

Certains patients avec un MP ne développent pas de TCSP, ou l'apparition du TCSP ne précède pas toujours la MP, suggérant que la progression de la MP n'impliquerait pas systématiquement des lésions au niveau du tronc cérébral et des systèmes non-dopaminergiques (Burke et al., 2008). Des auteurs suggèrent que la manifestation du TCSP ne peut avoir lieu qu'après qu'une dégénérescence suffisante touche les noyaux du tronc cérébral, tout comme les symptômes parkinsoniens ne peuvent se manifester tant qu'une perte dopaminergique suffisante (variant entre 30-70% selon les études) au niveau de la substance noire ait eu lieu (Cheng et al., 2010; Boeve et al., 2007). D'autres suggèrent la possibilité de plusieurs sous-types de MP, avec des pathophysiologies sous-jacentes différentes (Halliday et al., 2008; Selikhova et al., 2009). Des études suggèrent une association entre la MP avec un TCSP concomitant au sous-type akinéto-rigide de la MP, suggérant une pathophysiologie plus sévère et plus diffuse au niveau de la substance noire et niveau du néocortex, ainsi que des changements anatomiques et fonctionnels distincts (Jellinger, 2002; Postuma et al., 2008).

En somme, le TCSP et la MP partagent des altérations neurochimiques impliquant les systèmes dopaminergiques, cholinergiques, sérotoninergiques et noradrénergiques. Une dégénérescence des régions spécifiques du tronc cérébral et des noyaux gris centraux seraient impliqués, en plus des structures du mésencéphale et du prosencéphale, tels que le thalamus, l'hypothalamus et le cortex frontal (Kehagia et al., 2010). Des atteints plus marqués du tronc cérébral et du prosencéphale augmentent le risque de développer une MP concomitante au TCSP.

Trouble comportemental en sommeil paradoxal dans la maladie de Parkinson et les autres atteintes associées

En plus des difficultés cognitives associées au TCSP dans la MP, plusieurs études ont démontré qu'un TCSP concomitant à la MP est également associé à d'autres anomalies. En effet, la présence de dysautonomie, des dénervations cardiaques significativement plus importantes chez les patients avec une MP concomitante à un TCSP (Postuma et al., 2009; 2011; 2013); la présence de symptômes orthostatiques plus importants et une hypotension systolique (Postuma et al., 2009, 2013; Romenets et al., 2012; Nomura et al., 2013); des problèmes de constipations et des troubles érectiles (Postuma et al., 2009, 2013). Par ailleurs, une plus grande prévalence de troubles olfactifs (Postuma et al., 2009 Kang et al., 2016) et de troubles de la vision, tels que des hallucinations visuelles (Yoritaka et al., 2009; Manni et al., 2011) est également associée à un TCSP concomitant à la MP. De plus, une étude a démontré qu'un TCSP et des troubles olfactifs concomitants chez des patients avec la MP augmentaient le risque de troubles cognitifs (Kang et al., 2016). Une autre étude utilisant la TEP a démontré une association entre une dénervation cholinergique au niveau du système limbique et une hyposmie, chez des patients avec la MP. Ces résultats suggèrent une association entre de faibles scores sur des mesures olfactives et de plus faibles performances en mémoire verbale épisodique, suggérant que les troubles olfactifs seraient un bon indicateur de troubles cognitifs dans la MP (Bohnen et al., 2010). Ces changements sont consistants avec le modèle de Braak, qui suggère que durant la phase précoce de la MP, le système autonome central et périphérique serait atteint, dû à une neurodégénérescence au niveau du tronc cérébral (Braak et al., 2004), et les dysfonctions du système autonome précèdent la synucléinopathie d'aussi loin que 20 ans (Postuma et al., 2013).

Implications du point de vue de la clinique et de la recherche appliquée

Sur le plan de la clinique, nos résultats permettent d'orienter l'évaluation des fonctions cognitives chez les MP-TCSP, privilégiant une évaluation neuropsychologique complète (vs. un dépistage), qui cible les déficits cognitifs spécifiques, ainsi que les tests neuropsychologiques les plus sensibles à utiliser. En ciblant la nature des difficultés cognitives, nos résultats contribuent également à guider l'élaboration de plans d'intervention spécifiques pour les patients et leurs proches, afin de mieux gérer le déclin cognitif et ses conséquences. Par ailleurs, nos résultats suggèrent que les patients avec une MP qui rapportent un DCS devraient également être pris en charge par les cliniciens, et être ciblés dans les prochains essais cliniques sur la progression du déclin cognitif dans la MP, étant possiblement plus à risque de développer un TCL (Molinuevo et al., 2017). Finalement, notre recherche met l'accent sur l'importance d'évaluer la qualité ainsi que la nature des difficultés du sommeil chez les patients qui rapportent et présentent des difficultés cognitives, puisque les troubles du sommeil, plus précisément le TCSP, précèdent souvent les maladies neurodégénératives, principalement les synucléinopathies telles que la MP, la DCL et l'AMS.

Sur le plan de la recherche, notre étude supporte les multiples études qui suggèrent que le TCSP est un marqueur important dans le développement de la MP, augmentant significativement la prévalence du TCL, ainsi que de la démence dans cette population. De plus, nos résultats reflètent l'importance de l'utilisation de la PSG dans le diagnostic du TCSP, augmentant la spécificité et la sensibilité dans la sélection de l'échantillon à l'étude. Plusieurs études qui n'ont pas observé de différences significatives au niveau des performances cognitives entre les individus avec une MP avec et sans TCSP concomitant, avaient diagnostiqué la présence d'un

TCSP sur la base de questionnaires auto-rapportées ou administrées aux partenaires de lit, augmentant le risque de faux négatifs ou de faux positifs. Nos résultats suggèrent également que les patients atteints de la MP avec un TCSP concomitant doivent être considérés comme un sous-groupe distinct, autant pour les essais pharmaceutiques, que dans l'étude des mécanismes physiopathologiques sous-jacents de la MP, et également dans le développement de modèles animaux avec la MP.

Forces et limites

Nous avons mené une étude avec un large échantillon, des mesures polysomnographiques, une batterie neuropsychologique exhaustive évaluant cinq domaines cognitifs, utilisant des tests sensibles aux déficits cognitifs présents dans la MP (Kane et al., 2002). Nous avons également documenté la fréquence du TCL dans la MP, basé sur les critères diagnostics du TCL dans la MP, selon le *MDS Task force*. L'inclusion d'un groupe de sujets contrôles sains nous a également permis de mieux interpréter les résultats.

Toutefois, le groupe de patients MP-TCSP était composé majoritairement d'hommes plus âgés, comparativement au groupe de patients MP sans TCSP. Bien que nous ayons contrôlé pour les effets de l'âge et du genre, nous ne pouvons exclure leurs effets potentiels sur certains de nos résultats. De plus, la proportion de patients qui prenaient de la médication dopaminergique agoniste était plus élevée chez les patients avec une MP-TCSP que chez les patients avec une MP sans TCSP. Les effets chroniques de cette médication sur la cognition sont controversés, et plus d'études sont nécessaires afin de mieux comprendre leur impact sur la cognition des

patients avec une MP avec un sans TCSP (Poletti et al., 2013). Ensuite, l'élaboration d'une mesure plus standardisée et opérationnelle du DCS serait nécessaire, afin d'étudier son association avec la MP et le TCSP, et nos résultats devraient être confirmés par des études futures. De plus, le langage a été mesuré par le score MMSE langage, puisque la plupart des données du test *Boston Naming* et du sous-test du Vocabulaire (WAIS-III) étaient manquantes. Par conséquent, la validité des scores du langage est limitée, et les interprétations de ces scores doivent être faites avec prudence. De futures études devraient inclure une plus grande variété de tests d'évaluation du langage, tels que la dénomination, la lecture, l'écriture, la compréhension de phrases complexes, etc. Bien que le langage soit une fonction relativement préservée chez les individus avec une MP et un TCSP concomitant, des difficultés de compréhension de phrases complexes (Hochstadt et al., 2006), ainsi qu'une diminution du contenu verbal lors du discours spontané ont été observées par d'autres auteurs (Grossman et al., 1991). Par ailleurs, nous suggérons que les études futures devraient évaluer les fonctions exécutives avec des tests qui sont indépendants de la vitesse d'exécution (ex. *Wisconsin Card Sorting test* ou les Tours de Londres), afin d'investiguer l'impact de la vitesse du traitement de l'information sur les tâches de natures exécutives. L'évaluation de la mémoire procédurale devrait également être incluse dans des recherches futures. Puisque les noyaux gris centraux, qui sont atteints dans la MP, sont impliqués dans l'apprentissage implicite (Watson & Leverenz, 2010). Il serait donc intéressant d'étudier l'impact de ces lésions sur cette forme d'apprentissage impliquant également la motricité.

CHAPITRE IV

CONCLUSION

En somme, les résultats de cette étude montrent qu'il existe un profil cognitif distinct chez les patients avec la MP qui ont également un TCSP, présentant des atteintes cognitives spécifiques plus altérées. En effet, nos résultats ont montré que comparativement aux patients atteints de la MP sans TCSP, les patients souffrant de MP avec un TCSP avaient des performances plus faibles sur des tâches impliquant les fonctions attentionnelles, exécutives, la récupération de l'information en mémoire verbale et sur les fonctions visuospatiales et visuoconstructives. De plus, la fréquence du TCL et du DCS est significativement plus élevée dans la MP avec un TCSP concomitant, suggérant un risque plus élevé de développer une démence. Ces résultats renforcent l'hypothèse que la présence d'un TCSP dans la MP est associée à une neurodégénérescence plus sévère et étendue, de même qu'à un pronostic plus sombre pour les personnes atteintes. De ce fait, il faudrait cibler cette sous-population pour de futures interventions pharmacologiques.

ANNEXE A

Tableau 1

MDS Clinical Diagnostic Criteria for PD – Executive summary

The first essential criterion is parkinsonism, which is defined as bradykinesia, in combination with at least 1 of rest tremor or rigidity. Examination of all cardinal manifestations should be carried out as described in the MDS–Unified Parkinson Disease Rating Scale. Once parkinsonism has been diagnosed:

Diagnosis of Clinically Established PD requires:

1. Absence of absolute exclusion criteria
2. At least two supportive criteria, and
3. No red flags

Diagnosis of Clinically Probable PD requires:

1. Absence of absolute exclusion criteria
2. Presence of red flags counterbalanced by supportive criteria:
 - If 1 red flag is present, there must also be at least 1 supportive criterion
 - If 2 red flags, at least 2 supportive criteria are needed
 - No more than 2 red flags are allowed for this category

Supportive criteria

1. Clear and dramatic beneficial response to dopaminergic therapy. During initial treatment, patient returned to normal or near-normal level of function. In the absence of clear documentation of initial response a dramatic response can be classified as:
 - a) Marked improvement with dose increases or marked worsening with dose decreases. Mild changes do not qualify. Document this either objectively (>30% in UPDRS III with change in treatment), or subjectively (clearly-documented history of marked changes from a reliable patient or caregiver).
 - b) Unequivocal and marked on/off fluctuations, which must have at some point included predictable end-of-dose wearing off.
2. Presence of levodopa-induced dyskinesia .
3. Rest tremor of a limb, documented on clinical examination (in past, or on current examination)
4. The presence of either olfactory loss or cardiac sympathetic denervation on MIBG scintigraphy.

Absolute exclusion criteria: The presence of any of these features rules out PD:

1. Unequivocal cerebellar abnormalities, such as cerebellar gait, limb ataxia, or cerebellar oculomotor abnormalities (eg, sustained gaze evoked nystagmus, macro square wave jerks, hypermetric saccades).
2. Downward vertical supranuclear gaze palsy, or selective slowing of downward vertical saccades.
3. Diagnosis of probable behavioral variant frontotemporal dementia or primary progressive aphasia, defined according to consensus criteria³¹ within the first 5

y of disease.

4. Parkinsonian features restricted to the lower limbs for more than 3 years.
5. Treatment with a dopamine receptor blocker or a dopamine-depleting agent in a dose and time-course consistent with drug-induced parkinsonism.
6. Absence of observable response to high-dose levodopa despite at least moderate severity of disease.
7. Unequivocal cortical sensory loss (ie, graphesthesia, stereognosis with intact primary sensory modalities), clear limb ideomotor apraxia, or progressive aphasia.
8. Normal functional neuroimaging of the presynaptic dopaminergic system.
9. Documentation of an alternative condition known to produce parkinsonism and plausibly connected to the patient's symptoms, or, the expert evaluating physician, based on the full diagnostic assessment feels that an alternative syndrome is more likely than PD.

Red flags

1. Rapid progression of gait impairment requiring regular use of wheelchair within 5 years of onset.
 2. A complete absence of progression of motor symptoms or signs over 5 or more years unless stability is related to treatment.
 3. Early bulbar dysfunction: severe dysphonia or dysarthria (speech unintelligible most of the time) or severe dysphagia (requiring soft food, NG tube, or gastrostomy feeding) within first 5 years.
 4. Inspiratory respiratory dysfunction: either diurnal or nocturnal inspiratory stridor or frequent inspiratory sighs.
 5. Severe autonomic failure in the first 5 years of disease. This can include:
 - a) Orthostatic hypotension—orthostatic decrease of blood pressure within 3 min of standing by at least 30 mm Hg systolic or 15 mm Hg diastolic, in the absence of dehydration, medication, or other diseases that could plausibly explain autonomic dysfunction, or
 - b) Severe urinary retention or urinary incontinence in the first 5 years of disease (excluding long-standing or small amount stress incontinence in women), that is not simply functional incontinence. In men, urinary retention must not be attributable to prostate disease, and must be associated with erectile dysfunction.
 6. Recurrent (>1/y) falls because of impaired balance within 3 years of onset.
 7. Disproportionate anterocollis (dystonic) or contractures of hand or feet within the first 10 years.
 8. Absence of any of the common nonmotor features of disease despite 5 years disease duration. These include sleep dysfunction (sleep-maintenance insomnia, excessive daytime somnolence, symptoms of REM sleep behavior disorder), autonomic dysfunction (constipation, daytime urinary urgency, symptomatic orthostasis), hyposmia, or psychiatric dysfunction (depression, anxiety, or hallucinations).
 9. Otherwise-unexplained pyramidal tract signs, defined as pyramidal weakness or clear pathologic hyperreflexia (excluding mild reflex asymmetry and isolated
-

extensor plantar response).

10. Bilateral symmetric parkinsonism. The patient or caregiver reports bilateral symptom onset with no side predominance, and no side predominance is observed on objective examination.

Criteria Application:

1. Does the patient have parkinsonism, as defined by the MDS criteria?

If no, neither probable PD nor clinically established PD can be diagnosed. If yes:

2. Are any absolute exclusion criteria present?

If yes, neither probable PD nor clinically established PD can be diagnosed. If no:

3. Number of red flags present ____

4. Number of supportive criteria present ____

5. Are there at least 2 supportive criteria and no red flags?

If yes, patient meets criteria for clinically established PD. If no:

6. Are there more than 2 red flags?

If yes, probable PD cannot be diagnosed. If no:

7. Is the number of red flags equal to, or less than, the number of supportive criteria?

If yes, patient meets criteria for probable PD?

ANNEXE B

Tableau 2

Critères diagnostiques du trouble cognitif léger (TCL) dans la maladie de Parkinson (MP) - *Task Force* de la *Movement Disorder Society* (MDS)

A. Critères d'inclusion

- Le diagnostic de la MP repose sur les critères du *UK PD Brain Bank*.
- Dans le cadre d'une MP établie, une baisse progressive des capacités cognitives rapportée par le patient, ou observée par le clinicien.
- Des déficits cognitifs présents aux tests neuropsychologiques formels ou sur une échelle de capacités cognitives globales.
- Les déficits cognitifs ne sont pas suffisants pour interférer significativement avec l'autonomie fonctionnelle, malgré la présence de difficultés subtiles sur des tâches complexes de fonctionnement.

B. Critères d'exclusion

- Un diagnostic de MP avec démence basé sur les critères du *MDS Task Force*.
- D'autres causes primaires justifiant les troubles cognitifs (par exemple, le délire, un accident vasculaire cérébral, une dépression majeure, des troubles métaboliques, effets secondaires des médicaments, ou un traumatisme crânien).
- D'autres facteurs de comorbidité associés à la MP (par exemple, des troubles moteurs ou de l'anxiété sévère, une dépression, de la somnolence diurne excessive, ou psychose) qui, selon l'avis d'un médecin, influencent significativement l'évaluation cognitive.

C. Lignes directrices spécifiques pour MP-TCL niveau I et II niveau:

A. Niveau I (évaluation abrégée)

- Un déficit sur une échelle de capacités cognitives globales validité pour une MP, ou
- Un déficit sur au moins deux tests, quand une batterie de tests neuropsychologiques limitée est effectuée (c'est à dire, la

batterie comporte moins de deux tests pour chacun des cinq domaines cognitifs, ou moins de cinq domaines cognitifs sont évalués).

B. Niveau II (évaluation complète)

- Évaluation neuropsychologique qui comprend deux tests dans chacun des cinq domaines cognitifs (ex. la mémoire de travail et l'attention, les fonctions exécutives, le langage, la mémoire et les fonctions visuospatiales).
- Un déficit sur au moins deux des tests neuropsychologiques, représentés soit par des déficits cognitifs sur deux tests dans un domaine cognitif ou par un déficit dans deux domaines cognitifs différents.
- La présence d'un déficit cognitif sur une évaluation neuropsychologique peut se manifester par:
 - Une performance d'environ 1 à 2 écarts-types en dessous des normes appropriées, ou
 - Une baisse significative démontrée sur une série de tests cognitifs, ou
 - Une baisse significative par rapport à l'évaluation du niveau prémorbide.

D. Classification des sous-types de MP-TCL (en option, nécessite deux tests pour chacun des cinq domaines cognitifs évalués, et est fortement recommandé à des fins de recherche)

- MP-TCL à domaine unique – présence de déficit sur deux tests au sein d'un seul domaine cognitif (spécifier le domaine), avec les autres domaines intacts, ou
 - MP-TCL à domaines multiples – présence de déficit sur au moins un test dans deux ou plusieurs domaines cognitifs (préciser les domaines).
-

ANNEXE C

Tableau 3

Critères diagnostiques du Trouble comportemental en sommeil paradoxal selon l'<i>International classification of sleep disorders-second edition</i>
--

- | |
|---|
| <p>A. Présence de sommeil paradoxal (SP) sans atonie: des résultats à l'EMG suggérant une quantité excessive d'élévation soutenue ou intermittente de la tonalité EMG sous-mentonnier, ou des spasmes d'EMG phasiques excessifs des membres (supérieurs ou inférieurs) ou sous-mentonnier.</p> <p>B. La présence d'au moins une de ces conditions:</p> <ul style="list-style-type: none">• Historique de comportements perturbateurs durant le sommeil.• Comportements en SP anormaux documentés avec le PSG. <p>C. L'absence d'activité EEG épileptique durant le SP, sauf si le TCSP peut être clairement distingué de tout autre trouble concomitant d'attaque lors du SP.</p> <p>D. La perturbation du sommeil n'est pas causée par un autre trouble du sommeil, des troubles médicaux ou neurologiques, des troubles mentaux, de consommation de médicaments ou d'un abus de substance.</p> |
|---|

<p>SP, sommeil paradoxal; TCSP, trouble comportemental en sommeil paradoxal; EEG, électroencéphalographie; EMG, électromyographie; PSG, polysomnographie.</p>

BIBLIOGRAPHIE

- Aarsland, D., & Kurz, M. W. (2010). The epidemiology of dementia associated with Parkinson's disease. *Brain pathology*, 20(3), 633-639.
- Aarsland, D., Bronnick, K., Williams-Gray, C., Weintraub, D., Marder, K., Kulisevsky, J., ... & Santangelo, G. (2010). Mild cognitive impairment in Parkinson disease A multicenter pooled analysis. *Neurology*, 75(12), 1062-1069.
- Aarsland, D., Brønnick, K., & Fladby, T. (2011). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Current neurology and neuroscience reports*, 11(4), 371-378.
- American Academy of Sleep Medicine. (2005). *The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual* (2nd edition). Westchester IL: American Academy of Sleep Medicine.
- American Psychiatric Association. (2000). *DSM-IV-TR. Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed. text revision). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Anang, J. B., Gagnon, J. F., Bertrand, J. A., Romenets, S. R., Latreille, V., Panisset, M., ... & Postuma, R. B. (2014). Predictors of dementia in Parkinson disease A prospective cohort study. *Neurology*, 83(14), 1253-1260.
- Anang, J. B., Nomura, T., Romenets, S. R., Nakashima, K., Gagnon, J. F., & Postuma, R. B. (2017). Dementia Predictors in Parkinson Disease: A Validation Study. *Journal of Parkinson's disease*, 7(1): 159– 162.
- Army Individual Test Battery (1944). Manual of directions and scoring. War Department, Adjutant General's Office, Washington, D.C.
- Beck, A.T., Steer, R.A., & Brown, G.K. (1996). *The Beck depression inventory* (2nd ed.). San Antonio: Psychological Corporation.
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of consulting and clinical psychology*, 56(6), 893.

- Benninger, D., Waldvogel, D., & Bassetti, C.L. (2008). REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurology*, 71(12), 955-957.
- Benton, A. L. (1994). *Contributions to neuropsychological assessment: A clinical manual*. Oxford University Press, USA.
- Boeve, B. F., Silber, M. H., Saper, C. B., Ferman, T. J., Dickson, D. W., Parisi, J. E., ... & Tippman-Peikert, M. (2007). Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain*, 130(11), 2770-2788.
- Boeve, B.F. (2010). REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the RBD-neurodegenerative diseases association, evolving concepts, controversies and future directions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1184, 15-54.
- Bohnen, N. I. L. J., Jolles, J., & Twijnstra, A. (1992). Modification of the Stroop Color Word Test improves differentiation between patients with mild head injury and matched controls. *The clinical neuropsychologist*, 6(2), 178-184.
- Bohnen, N. I., Müller, M. L., Kotagal, V., Koeppe, R. A., Kilbourn, M. A., Albin, R. L., & Frey, K. A. (2010). Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain*, 133(6), 1747-1754.
- Boucetta, S., Salimi, A., Dadar, M., Jones, B.E., Collins, D.L., Dang-Vu, T.T. (2016). Structural brain alterations associated with rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Scientific Report*, 6: 26782.
- Braak, H., Ghebremedhin, E., Rüb, U., Bratzke, H., & Del Tredici, K. (2004). Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell and tissue research*, 318(1), 121-134.
- Broadbent, D. E., Cooper, P. F., FitzGerald, P., & Parkes, K. R. (1982). The cognitive failures questionnaire (CFQ) and its correlates. *British journal of clinical psychology*, 21(1), 1-16.
- Broeders, M., de Bie, R.M., Velseboer, D.C., Speelman, J.D., Muslimovic, D., & Schmand, B. (2013). Evolution of mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Neurology*, 81(4), 346-352.

- Brooks, D. J., & Pavese, N. (2011). Imaging biomarkers in Parkinson's disease. *Progress in neurobiology*, 95(4), 614-628.
- Brown, R. E., Basheer, R., McKenna, J. T., Strecker, R. E., & McCarley, R. W. (2012). Control of sleep and wakefulness. *Physiological reviews*, 92(3), 1087-1187.
- Bugalho, P., de Silva, J.A., Neto, B. (2011). Clinical features associated with REM sleep behavior disorder symptoms in the early stages of Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 258(1): 50-55.
- Bugalho, P., & Viana-Baptista, M. (2013). REM sleep behavior disorder and motor dysfunction in Parkinson's disease—A longitudinal study. *Parkinsonism & related disorders*, 19(12), 1084-1087.
- Burke, R. E., Dauer, W. T., & Vonsattel, J. P. G. (2008). A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Annals of neurology*, 64(5), 485-491.
- Chahine, L. M., Xie, S. X., Simuni, T., Tran, B., Postuma, R., Amara, A., ... & Linder, C. (2016). Longitudinal changes in cognition in early Parkinson's disease patients with REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism & related disorders*, 27, 102-106.
- Cheng, H. C., Ulane, C. M., & Burke, R. E. (2010). Clinical progression in Parkinson disease and the neurobiology of axons. *Annals of neurology*, 67(6), 715-725.
- Claassen, D.O., Josephs, K.A., Ahlskog, J.E., Silber, M.H., Tippmann-Peikert, M., Boeve, B.F. (2010). REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. *Neurology*, 75(6), 494-499.
- Costa, A., Monaco, M., Zabberoni, S., Peppe, A., Perri, R., Fadda, L., ... & Carlesimo, G. A. (2014). Free and cued recall memory in Parkinson's disease associated with amnesic mild cognitive impairment. *PLoS One*, 9(1), e86233.
- Das, P., & Bae, C.J. (2014). REM (rapid eye movement) sleep. *Encyclopedia of the Neurological Sciences* (2nd edition), 8-11.
- Dubois, B., Burn, D., Goetz, C., Aarsland, D., Brown, R. G., Broe, G. A., ... & Korszyn, A. (2007). Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia:

recommendations from the movement disorder society task force. *Movement Disorders*, 22(16), 2314-2324.

Erro, R., Santangelo, G., Picillo, M., Vitale, C., Amboni, M., Longo, K., ... & De Michele, G. (2012). Link between non-motor symptoms and cognitive dysfunctions in de novo, drug-naïve PD patients. *Journal of neurology*, 259(9), 1808-1813.

Erro, R., Santangelo, G., Barone, P., Picillo, M., Amboni, M., Longo, K., ... & Vitale, C. (2014). Do subjective memory complaints herald the onset of mild cognitive impairment in Parkinson disease?. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 27(4), 276-281.

Fereshtehnejad, S. M., Romenets, S. R., Anang, J. B., Latreille, V., Gagnon, J. F., & Postuma, R. B. (2015). New clinical subtypes of Parkinson disease and their longitudinal progression: a prospective cohort comparison with other phenotypes. *JAMA neurology*, 72(8), 863-873.

Fogel, S., Martin, N., Lafortune, M., Barakat, M., Debas, K., Laventure, S., ... & Carrier, J. (2012). NREM Sleep Oscillations and Brain Plasticity in Aging. *Frontiers in Neurology*, 3(176), doi: 10.3389/fneur.2012.00176.

Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*, 12(3), 189-198.

Ford, A. H., Duncan, G. W., Firbank, M. J., Yarnall, A. J., Khoo, T. K., Burn, D. J., & O'Brien, J. T. (2013). Rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease: magnetic resonance imaging study. *Movement Disorders*, 28(6), 832-836.

Gagnon, J. F., Bédard, M. A., Fantini, M. L., Petit, D., Panisset, M., Rompre, S., ... & Montplaisir, J. (2002). REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease. *Neurology*, 59(4), 585-589.

Gagnon, J. F., Fantini, M. L., Bédard, M. A., Petit, D., Carrier, J., Rompré, S., ... & Montplaisir, J. (2004). Association between waking EEG slowing and REM sleep behavior disorder in PD without dementia. *Neurology*, 62(3), 401-406.

- Gagnon, J.F., Petit, D., Latreille, V., Montplaisir, J. (2008). Neurobiology of sleep disturbances in neurodegenerative disorders. *Current Pharmaceutical Design*, 14(32), 3430–45.
- Gagnon, J.F., Vendette, M., Postuma, R.B., Desjardins, C., Massicotte-Marquez, J., Panisset, M., & Montplaisir, J. (2009). Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease. *Annals of neurology*, 66(1), 39-47.
- Gagnon, J.F., Bertrand, J.A., & Génier M.D. (2012). Cognition in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Frontiers in Neurology*, 3(82), doi: 10.3389/fneur.2012.00082.
- Gagnon J.F., Postuma, R.B., Lyonnais-Lafond, G. (2015). Cognition and the Sleep-Wake Cycle in Parkinson's Disease. Disorders of Sleep and Circadian Rhythms in Parkinson's Disease. Videnovic A, Högl B Eds. Springer, 183-194.
- Gaudreault, P.O., Gagnon, J.F., Montplaisir, J., Vendette, M., Postuma, R.B., Gagnon, K., & Gosselin, N. (2013). Abnormal occipital event-related potentials in Parkinson's disease with concomitant REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism and Related Disorders*, 19(2), 212–217.
- Gauthier, L., Deahut, F., Joannette, Y. (1989). The bells test : a qualitative and quantitative test for visual neglect. *International Journal of Clinical Neuropsychology*, 11(2), 49-54.
- Gawrys, L., Szatkowska, I., Jamrozik, Z., Janik, P., Friedman, A., & Kaczmarek, L. (2008). Nonverbal deficits in explicit and implicit memory of Parkinson's disease patients. *Acta neurobiologiae experimentalis*, 68(1), 58.
- Goldman, J.G., Ghode, R.A., Ouyang, B., Bernard, B., Goetz, C.G., & Stebbins, G.T. (2013). Dissociations among daytime sleepiness, nighttime sleep, and cognitive status in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 19(9), 806-811.
- Gong, Y., Xiong, K. P., Mao, C. J., Shen, Y., Hu, W. D., Huang, J. Y., ... & Liu, C. F. (2014). Clinical manifestations of Parkinson disease and the onset of rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep medicine*, 15(6), 647-653.
- González-Redondo, R., García-García, D., Clavero, P., Gasca-Salas, C., García-Eulate, R., Zubieta, J. L., ... & Rodríguez-Oroz, M. C. (2014). Grey matter

hypometabolism and atrophy in Parkinson's disease with cognitive impairment: a two-step process. *Brain*, 137(8), 2356-2367.

Gratwicke, J., Jahanshahi, M., & Foltynie, T. (2015). Parkinson's disease dementia: a neural networks perspective. *Brain*, awv104.

Grossman, M., Carvell, S., Gollomp, S., Stern, M.B., Vernon, G., Hurtig, H.I. (1991). Sentence comprehension and praxis deficits in Parkinson's disease. *Neurology*, 41(10), 1620-6.

Guo, X., Song, W., Chen, K., Chen, X., Zheng, Z., Cao, B., ... & Shang, H. F. (2013). Disease duration-related differences in non-motor symptoms: A study of 616 Chinese Parkinson's disease patients. *Journal of the neurological sciences*, 330(1), 32-37.

Halliday, G., Hely, M., Reid, W., & Morris, J. (2008). The progression of pathology in longitudinally followed patients with Parkinson's disease. *Acta neuropathologica*, 115(4), 409-415.

Harand, C., Bertran, F., Doidy, F., Guénolé, F., Desgranges, B., Eustache F, & Rauchs, G. (2012) How aging affects sleep-dependent memory consolidation? *Frontiers in Neurology*, 3(8), 1-16.

Hely, M.A., Reid, W.G., Adena, M.A., Halliday, G.M., Morris, J.G. (2008). The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorder*, 23(6), 837-844.

Herlitz, A., Nilsson, L. G., & Bäckman, L. (1997). Gender differences in episodic memory. *Memory & cognition*, 25(6), 801-811.

Herlitz A, Airaksinen E, & Nordström E. (1999). Sex differences in episodic memory: the impact of verbal and visuospatial ability. *Neuropsychology*, 13(4): 590-597.

Herlitz, A., & Rehnman, J. (2008). Sex differences in episodic memory. *Current Directions in Psychological Science*, 17(1), 52-56.

- Hochstadt, J., Nakano, H., Lieberman, P., & Friedman, J. (2006). The roles of sequencing and verbal working memory in sentence comprehension deficits in Parkinson's disease. *Brain and language*, 97(3), 243-257.
- Hoops, S., Nazem, S., Siderowf, A. D., Duda, J. E., Xie, S. X., Stern, M. B., & Weintraub, D. (2009). Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease. *Neurology*, 73(21), 1738-1745.
- Hong, J.Y., Sunwoo, M.K., Chung, S.J., Lee, P.H. (2014). Subjective cognitive decline predicts future deterioration in cognitively normal patients with Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 35(7): 1739–1743.
- Hosokai, Y., Nishio, Y., Hirayama, K., Takeda, A., Ishioka, T., Sawada, Y., ... & Mori, E. (2009). Distinct patterns of regional cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease with and without mild cognitive impairment. *Movement disorders*, 24(6), 854-862.
- Huang, C., Mattis, P., Tang, C., Perrine, K., Carbon, M., & Eidelberg, D. (2007). Metabolic brain networks associated with cognitive function in Parkinson's disease. *Neuroimage*, 34(2), 714-723.
- Hugo, J., & Ganguli, M. (2014). Dementia and cognitive impairment: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Clinics in geriatric medicine*, 30(3), 421-442.
- Iranzo, A., Santamaria, J., & Tolosa, E. (2009). The clinical and pathophysiological relevance of REM sleep behavior disorder in neurodegenerative diseases. *Sleep medicine reviews*, 13(6), 385-401.
- Iranzo, A., Lomeña, F., Stockner, H., Valldeoriola, F., Vilaseca, I., Salamero, M., ... & Gallego, J. (2010). Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study. *The Lancet Neurology*, 9(11), 1070-1077.
- Iranzo, A., Fernández-Arcos, A., Tolosa, E., Serradell, M., Molinuevo, J. L., Valldeoriola, F.,... & Gaig, C. (2014). Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PLoS One*, 9(2), e89741.

- Jellinger, K. A. (2002). Recent developments in the pathology of Parkinson's disease. In *Ageing and Dementia Current and Future Concepts* (pp. 347-384). Springer Vienna.
- Jennum, P., Christensen, J.A., & Zoetmulder, M. (2016). Neurophysiological basis of rapid eye movement sleep behavior disorder: informing future drug development. *Nature and science of sleep*, 8, 107.
- Jessen, F., Amariglio, R. E., Van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Chételat, G., ... & Glodzik, L. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 10(6), 844-852.
- Johns, M.W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 14(6), 540-545.
- Kang, S. H., Lee, H. M., Seo, W. K., Kim, J. H., & Koh, S. B. (2016). The combined effect of REM sleep behavior disorder and hyposmia on cognition and motor phenotype in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 368, 374-378.
- Kaplan, E., Goodglass, H., Weintraub, S. (2001). Boston Naming Test. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Kehagia, A. A., Barker, R. A., & Robbins, T. W. (2010). Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment and dementia in patients with Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 9(12), 1200-1213.
- Khedr, E. M., El Fetoh, N. A., Khalifa, H., Ahmed, M. A., & El Beh, K. M. (2013). Prevalence of non motor features in a cohort of Parkinson's disease patients. *Clinical neurology and neurosurgery*, 115(6), 673-677.
- Kotagal, V., Albin, R. L., Müller, M. L., Koeppe, R. A., Chervin, R. D., Frey, K. A., & Bohnen, N. I. (2012). Symptoms of rapid eye movement sleep behavior disorder are associated with cholinergic denervation in Parkinson disease. *Annals of neurology*, 71(4), 560-568.
- Kurtis, M.M., Rodriguez-Blazquez, C., & Martinez-Martin, P. (2013). Relationship between sleep disorders and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 19(12), 1152-1155.

- Lado, S. (2005). Biologie des maladies dégénératives. *Médecine Nucléaire – Imagerie fonctionnelle et métabolique*, 29(4), 203-223.
- Lavault, S., Leu-Semenescu, S., Tezenas du Montcel, S., Cochen de Cock, V., Vidailhet, M., & Arnulf, I. (2010). Does clinical rapid eye movement behavior disorder predict worse outcomes in Parkinson's disease? *Journal of Neurology*, 257(7), 1154–1159.
- Lee, J.E., Kim, K.S., Shin, H.W., & Sohn, Y.H. (2010). Factors related to clinically probable REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 16(2), 105–108.
- Levy, G., Jacobs, D. M., Tang, M. X., Côté, L. J., Louis, E. D., Alfaró, B., ... & Marder, K. (2002). Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 17(6), 1221-1226.
- Lewin, C., Wolgers, G., Herlitz, A. (2001). Sex differences favoring women in verbal but not in visuospatial episodic memory. *Neuropsychology*, 15(2): 165-173.
- Litvan, I., Aarsland, D., Adler, C. H., Goldman, J. G., Kulisevsky, J., Mollenhauer, B., ... & Weintraub, D. (2011). MDS task force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Critical review of PD-MCI. *Movement disorders*, 26(10), 1814-1824.
- Litvan, I., Goldman, J.G., Tröster, A.I., Schmand, B.A., Weintraub, D., Petersen, R.C., ... Emre, M. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorder*, 27(3), 349– 56.
- Livia Fantini, M., Gagnon, J. F., Petit, D., Rompré, S., Décary, A., Carrier, J., & Montplaisir, J. (2003). Slowing of electroencephalogram in rapid eye movement sleep behavior disorder. *Annals of neurology*, 53(6), 774-780.
- Lucas, J. A., Ivnik, R. J., Smith, G. E., Bohac, D. L., Tangalos, E. G., Graff-Radford, N. R., & Petersen, R. C. (1998). Mayo's older Americans normative studies: category fluency norms. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 20(2), 194-200.
- Luppi, P. H., Clément, O., Sapin, E., Gervasoni, D., Peyron, C., Léger, L., ... & Fort, P. (2011). The neuronal network responsible for paradoxical sleep and its

- dysfunctions causing narcolepsy and rapid eye movement (REM) behavior disorder. *Sleep medicine reviews*, 15(3), 153-163.
- Luppi, P. H., Clément, O., Garcia, S. V., Brischox, F., & Fort, P. (2013). New aspects in the pathophysiology of rapid eye movement sleep behavior disorder: the potential role of glutamate, gamma-aminobutyric acid, and glycine. *Sleep medicine*, 14(8), 714-718.
- Machulda, M. M., Ivnik, R. J., Smith, G. E., Ferman, T. J., Boeve, B. F., Knopman, D., ... & Tangalos, E. G. (2007). Mayo's Older Americans Normative Studies: Visual form discrimination and copy trial of the Rey-Osterrieth complex figure. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 29(4), 377-384.
- Manni, R., Terzaghi, M., Ratti, P. L., Repetto, A., Zangaglia, R., & Pacchetti, C. (2011). Hallucinations and REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease: dream imagery intrusions and other hypotheses. *Consciousness and cognition*, 20(4), 1021-1026.
- Massicotte-Marquez, J., Décary, A., Gagnon, J. F., Vendette, M., Mathieu, A., Postuma, R. B., ... & Montplaisir, J. (2008). Executive dysfunction and memory impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 70(15), 1250-1257.
- Marion, M.H., Qurashi, M., Marshall, G., & Foster, O. (2008). Is REM sleep behaviour disorder (RBD) a risk factor of dementia in idiopathic Parkinson's disease? *Journal of Neurology*, 255(2), 192-196.
- Marnat, G.G., & Baker, S. (2003). Digit Span as a Measure of Everyday Attention: A Study of Ecological Validity. *Perceptual and motor skills*, 97(3), 1209-1218.
- Marques, A., Dujardin, K., Boucart, M., Pins, D., Delliaux, M., Defebvre, L., ... (2010). REM sleep behaviour disorder and visuoperceptive dysfunction: a disorder of the ventral visual stream? *Journal of Neurology*, 257(3), 383-391.
- Marras, C., Rochon, P., & Lang, A. E. (2002). Predicting motor decline and disability in Parkinson disease: a systematic review. *Archives of neurology*, 59(11), 1724-1728.
- Marras, C., Armstrong, M. J., Meaney, C. A., Fox, S., Rothberg, B., Reginold, W., ... & Kennedy, N. (2013). Measuring mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 28(5), 626-633.

- Mazza, S., Soucy, J. P., Gravel, P., Michaud, M., Postuma, R., Massicotte-Marquez, J., ... & Montplaisir, J. (2006). Assessing whole brain perfusion changes in patients with REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 67(9), 1618-1622.
- Meyer, P. M., Strecker, K., Kendziorra, K., Becker, G., Hesse, S., Woelpl, D., ... & Lobsien, D. (2009). Reduced $\alpha 4\beta 2^*$ -nicotinic acetylcholine receptor binding and its relationship to mild cognitive and depressive symptoms in parkinson disease. *Archives of general psychiatry*, 66(8), 866-877.
- Molinuevo, J.L., Rabin, L.A., Amariglio, R.,... & Jessen, F. (2017). Implementation of subjective cognitive decline criteria in research studies. *Alzheimers Dementia*, 13(3): 296–311.
- Monchi, O., Petrides, M., Mejia-Constain, B., & Strafella, A. P. (2007). Cortical activity in Parkinson's disease during executive processing depends on striatal involvement. *Brain*, 130(1), 233-244.
- Montplaisir, J., Gagnon, J. F., Fantini, M. L., Postuma, R. B., Dauvilliers, Y., Desautels, A., ... & Paquet, J. (2010). Polysomnographic diagnosis of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Movement disorders*, 25(13), 2044-2051.
- Morin, C.M., Belleville, G., Bélanger, L., & Ivers, H. (2011). The Insomnia Severity Index: Psychometric Indicators to Detect Insomnia Cases and Evaluate Treatment Response. *Sleep*, 34(5), 601-608.
- Movement Disorder Society Task Force on Rating Scales for Parkinson's Disease. (2003). The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 18(7), 738.
- Müller, M. L., & Bohnen, N. I. (2013). Cholinergic dysfunction in Parkinson's disease. *Current neurology and neuroscience reports*, 13(9), 1-9.
- Muslimović, D., Post, B., Speelman, J. D., & Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, 65(8), 1239-1245.
- Naismith, S.L., Terpening, Z., Shine, J.M., & Lewis, S.J. (2011). Neuropsychological functioning in Parkinson's disease: differential relationships with self-reported sleep-wake disturbances. *Movement Disorder*, 26(8), 1537–1541.

National Sleep Foundation. (2006). Sleep-Wake Cycle: Its Physiology and Impact on Health. Retrieved on <http://sleepfoundation.org/sites/default/files/SleepWakeCycle.pdf>.

Neikrug, A. B., Avanzino, J. A., Liu, L., Maglione, J. E., Natarajan, L., Corey-Bloom, J., ... & Ancoli-Israel, S. (2014). Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder result in increased non-motor symptoms. *Sleep medicine*, 15(8), 959-966.

Nomura, T., Inoue, Y., Kagimura, T., & Nakashima, K. (2013). Clinical significance of REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Sleep Medicine*, 14(2), 131-135.

Osterrieth, P.A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe: contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. *Archives de Psychologie*, 30, 286-356.

Palavra, N. C., Naismith, S. L., & Lewis, S. J. (2013). Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a review of current concepts. *Neurology research international*, 2013, 1-8.

Pappata, S., Santangelo, G., Aarsland, D., Vicidomini, C., Longo, K., Bronnick, K., ... & Barone, P. (2011) Mild cognitive impairment in drug-naïve patients with PD is associated with cerebral hypometabolism. *Neurology*, 77(14), 1357-1362.

Peever, J., Luppi, P. H., & Montplaisir, J. (2014). Breakdown in REM sleep circuitry underlies REM sleep behavior disorder. *Trends in neurosciences*, 37(5), 279-288.

Perrotin, A., de Flores, R., Lambert, F., Poinsin, G., La Joie, R., de la Sayette, V., ... & Chetelat, G. (2015). Hippocampal subfield volumetry and 3D surface mapping in subjective cognitive decline. *Journal of Alzheimer's Disease*, 48(s1), S141-S150.

Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine*, 256(3), 183-194.

Petersen, R. C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V., & Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *Journal of internal medicine*, 275(3), 214-228.

- Plomhause, L., Dujardin, K., Duhamel, A., Delliaux, M., Derambure, P., Defebvre, L., & Monaca, C.C. (2013). Rapid eye movement sleep behavior disorder in treatment-naïve Parkinson disease patients. *Sleep Medicine, 14*(10), 1035–1037.
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Vendette, M., Charland, K., & Montplaisir, J. (2008). REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease is associated with specific motor features. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 79*(10), 1117-1121.
- Postuma, R.B., Gagnon, J.F., Vendette, M., & Montplaisir, J. (2009). Markers of neurodegeneration in idiopathic REM sleep behavior disorder and Parkinson disease. *Brain, 132*(12), 2298–2307.
- Postuma, R.B., Montplaisir, J., Lanfranchi, P., Blais, H., Rompré, S., Colombo, R., & Gagnon, J.F. (2011). Cardiac autonomic denervation in Parkinson's disease is linked to REM sleep behavior disorder. *Movement Disorder, 26*(8), 1529-1533.
- Postuma, R.B., Gagnon, J.F., & Montplaisir, J. (2012a). REM sleep behavior disorder: From dreams to neurodegeneration. *Neurobiology of disease, 46*(3), 553-558.
- Postuma, R.B., Bertrand, J.A., Montplaisir, J., Desjardins, C., Vendette, M., Rios Romenets, S., ... & Gagnon, J.F. (2012b). Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson's disease: a prospective study. *Movement Disorder, 27*(6), 720–726.
- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Pelletier, A., & Montplaisir, J. (2013). Prodromal autonomic symptoms and signs in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Movement Disorders, 28*(5), 597-604.
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., ... & Halliday, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Movement Disorders, 30*(12), 1591-1601.
- Provini, F., Vetrugno, R., Pastorelli, F., Lombardi, C., Plazzi, G., Marliani, A. F., ... & Montagna, P. (2004). Status dissociatus after surgery for tegmental ponto-mesencephalic cavernoma: A state-dependent disorder of motor control during sleep. *Movement disorders, 19*(6), 719-724.

- Kane, M. J., & Engle, R. W. (2002). The role of prefrontal cortex in working-memory capacity, executive attention, and general fluid intelligence: An individual-differences perspective. *Psychonomic bulletin & review*, 9(4), 637-671.
- Ragland, J. D., Coleman, A. R., Gur, R. C., Glahn, D. C., & Gur, R. E. (2000). Sex differences in brain-behavior relationships between verbal episodic memory and resting regional cerebral blood flow. *Neuropsychologia*, 38(4), 451-461.
- Rahayel, S., Montplaisir, J., Monchi, O., Bedetti, C., Postuma, R. B., Brambati, S., ... & Gagnon, J. F. (2015). Patterns of cortical thinning in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Movement Disorders*, 30(5), 680-687.
- Rama, A.N. (2014). Sleep-Wake cycle. *Encyclopedia of the Neurological Sciences* (2nd edition), 208-211.
- Reisberg, B., & Gauthier, S. (2008). Current evidence for subjective cognitive impairment (SCI) as the pre-mild cognitive impairment (MCI) stage of subsequently manifest Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, 20(01), 1-16.
- Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. *Archives de psychologie*, 28, 286-340.
- Rey, A. (1964). L'examen clinique en psychologie. Paris: Presses Universitaires de France.
- Riedel, O., Klotsche, J., Spottke, A., Deuschl, G., Förstl, H., Henn, F., ... & Trenkwalder, C. (2010). Frequency of dementia, depression, and other neuropsychiatric symptoms in 1,449 outpatients with Parkinson's disease. *Journal of neurology*, 257(7), 1073-1082.
- Romenets, S. R., Gagnon, J. F., Latreille, V., Panniset, M., Chouinard, S., Montplaisir, J., & Postuma, R. B. (2012). Rapid eye movement sleep behavior disorder and subtypes of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 27(8), 996-1003.
- Rodrigues Brazête, J., Montplaisir, J., Petit, D., Postuma, R. B., Bertrand, J. A., Marchand, D. G., & Gagnon, J. F. (2013). Electroencephalogram slowing in rapid eye movement sleep behavior disorder is associated with mild cognitive impairment. *Sleep medicine*, 14(11), 1059-1063.

- Romenets, S.R., Gagnon, J.F., Latreille, V., Panniset, M., Chouinard, S., Montplaisir, J., & Postuma, R.B. (2012). Rapid eye movement sleep behavior disorder and subtypes of Parkinson's disease. *Movement Disorder*, 27(8), 996-1003.
- Royal College of Physicians of London. (2006). Parkinson's Disease: National Clinical Guideline for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care (pp. 29-47). London: Royal College of Physicians.
- Schenck, C. H., Garcia-Rill, E., Skinner, R. D., Anderson, M. L., & Mahowald, M. W. (1996). A case of REM sleep behavior disorder with autopsy-confirmed Alzheimer's disease: postmortem brain stem histochemical analyses. *Biological psychiatry*, 40(5), 422-425.
- Schmidt, M. (1996). Rey Auditory-Verbal Learning Test. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Selikhova, M., Williams, D. R., Kempster, P. A., Holton, J. L., Revesz, T., & Lees, A. J. (2009). A clinico-pathological study of subtypes in Parkinson's disease. *Brain*, 132(11), 2947-2957.
- Shouse, M. N., & Siegel, J. M. (1992). Pontine regulation of REM sleep components in cats: integrity of the pedunculopontine tegmentum (PPT) is important for phasic events but unnecessary for atonia during REM sleep. *Brain research*, 571(1), 50-63.
- Sinforiani, E., Zangaglia, R., Manni, R., Cristina, S., Marchioni, E., Nappi, G., ... & Pacchetti, C. (2006). REM sleep behavior disorder, hallucinations, and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 21(4), 462-466.
- Sinforiani, E., Pacchetti, C., Zangaglia, R., Pasotti, C., Manni, R., & Nappi, G. (2008). REM behavior disorder, hallucinations and cognitive impairment in Parkinson's disease: a two-year follow up. *Movement Disorders*, 23(10), 1441-1445.
- Sixel-Döring, F., Trautmann, E., Mollenhauer, B., & Trenkwalder, C. (2011). Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology*, 77(11), 1048-1054.
- Sixel-Döring, F., Trautmann, E., Mollenhauer, B., & Trenkwalder, C. (2014). Rapid eye movement sleep behavioral events: a new marker for neurodegeneration in early Parkinson disease?. *Sleep*, 37(3), 431.

- Speen, O., & Strauss, E. (1991). *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary*. New York: Oxford University Press.
- Stephan, B. C. M., Hunter, S., Harris, D., Llewellyn, D. J., Siervo, M., Matthews, F. E., & Brayne, C. (2012). The neuropathological profile of mild cognitive impairment (MCI): a systematic review. *Molecular psychiatry*, 17(11), 1056-1076.
- Stern, M.B., Lang, A., & Poewe W. (2012). Toward a redefinition of Parkinson's disease. *Movement Disorder*, 27(1), 54–60.
- Stickgold, R., Hobson, J. A., Fosse, R., & Fosse, M. (2001). Sleep, learning, and dreams: off-line memory reprocessing. *Science*, 294(5544), 1052-1057.
- Strauss, E., Sherman, E.M., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary*. 3rd ed. New York: Oxford University Press.
- Tombaugh, T. N., Kozak, J., & Rees, L. (1999). Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Archives of clinical neuropsychology*, 14(2), 167-177.
- Tombaugh, T. N. (2004). Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Archives of clinical neuropsychology*, 19(2), 203-214.
- Tysnes, O. B., & Storstein, A. (2017). Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of neural transmission* (Vienna, Austria: 1996).
- Vendette, M., Gagnon, J.F., Décary, A., Massicotte-Marquez J, Postuma, R.B., Doyon, J., ... & Montplaisir, J. (2007). REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurology*, 69(19), 1843–1849.
- Vendette, M., Montplaisir, J., Gosselin, N., Soucy, J. P., Postuma, R. B., Dang-Vu, T. T., & Gagnon, J. F. (2012). Brain perfusion anomalies in rapid eye movement sleep behavior disorder with mild cognitive impairment. *Movement Disorders*, 27(10), 1255-1261.
- Videnovic, A., Marlin, C., Alibiglou, L., Planetta, P. J., Vaillancourt, D. E., & Mackinnon, C. D. (2013). Increased REM sleep without atonia in Parkinson disease with freezing of gait. *Neurology*, 81(12), 1030-1035.

- Villeneuve, S., Rodrigues-Braz  te, J., Joncas, S., Postuma, R.B., Latreille, V., Gagnon, J.F. (2011). Validity of the Mattis Dementia Rating Scale to detect mild cognitive impairment in Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 31(3) 210-217.
- Wang, G., Wan, Y., Wang, Y., Xiao, Q., Liu, J., Ma, J.F., ... & Chen, S.D. (2010). Visual hallucinations and associated factors in Chinese patients with Parkinson's disease: roles of RBD and visual pathway deficit. *Parkinsonism and Related Disorders*, 16(10), 695–696.
- Watson, G., & Leverenz, J. B. (2010). Profile of cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain Pathology*, 20(3), 640-645.
- Wechsler, D. (2008). Wechsler Adult Intelligence Scale, 4th Ed. San Antonio TX: Harcourt Brace & Company.
- Weintraub, D., & Stern, M.B. (2005). Psychiatric complications in parkinson's disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 13(10), 844-851.
- Weintraub, D., Doshi, J., Koka, D., Davatzikos, C., Siderowf, A. D., Duda, J. E., ... & Clark, C. M. (2011). Neurodegeneration across stages of cognitive decline in Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 68(12), 1562-1568.
- Williams-Gray, C. H., Evans, J. R., Goris, A., Foltynie, T., Ban, M., Robbins, T. W., ... & Barker, R. A. (2009). The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*, 132(11), 2958-2969.
- Yarnall, A., Rochester, L., Burn, D.J. (2011). The interplay of cholinergic function, attention, and falls in Parkinson's disease. *Movement Disorder*, 26(14): 2496-2503.
- Yoritaka, A., Ohizumi, H., Tanaka, S., & Hattori, N. (2009). Parkinson's disease with and without REM sleep behaviour disorder: are there any clinical differences? *European Neurology*, 61(3), 164–70.
- Zhang, J. R., Chen, J., Yang, Z. J., Zhang, H. J., Fu, Y. T., Shen, Y., ... & Liu, C. F. (2016). Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Symptoms Correlate with Domains of Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Chinese medical journal*, 129(4), 379.